

# Effekt av røyking på utfallet av periodontittbehandling.

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 29 –2008

Kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Periodontitt betegner en betennelsesreaksjon i vevet som omgir og fester tennene til kjeven. Tilstanden rammer et stort antall pasienter hvert år, og kan føre til at tenner løsner og faller ut. Tannlegebehandling kan bestå av rens av tannoverflater med ulike mekaniske hjelpemidler (depurasjon), kirurgiske prosedyrer, antibiotika eller kombinasjoner av disse tre. I denne rapporten har vi vurdert om pasientenes røykevaner kan påvirke effekten av de-purasjonsbehandling og kirurgi. **Metode:** Det ble gjennomført systematiske litteratursøk i databasene Medline, Embase, Svemed og Cochrane Library (CENTRAL and CRD). Litteratur som oppfylte inklusjonskriteriene ble sammenfattet i tabellform, beskrivende sammendrag og meta-analyser. **Resultat:** Rapporten baserer seg på resultater fra 38 vitenskapelige artikler som ble identifiserte etter søk i internasjonale databaser. **Konklusjon:** Ikke-røykere ser ut til å klare seg bedre etter periodontal behandling enn røykere når lommedybde og festnivå benyttes som utfallsmål. Eksrøykere og ikke-røykere ser ut til å utvise omtrent samme behandlingseffekt.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)  
Rapport: ISBN 978-82-8121-228-2 ISSN 1890-1298

**nr 29–2008**



kunnskapssenteret

<b>Tittel</b>	Effekt av røyking på utfallet av periodontittbehandling
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Kjetil G. Brurberg, <i>forsker (prosjektleder)</i> Hege Kornør, <i>forsker</i> Brynjar Landmark, <i>forsker</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-228-2
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapportnr</b>	29-2008
<b>Prosjektnr</b>	482
<b>Rapporttype</b>	Systematisk oversikt
<b>Antall sider</b>	80
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet
<b>Sitering</b>	Brurberg KG, Kornør H, Landmark B. Effekt av røyking på utfallet av periodontittbehandling, Rapport Nr 29-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, oktober 2008

# Oppsummering

**Bakgrunn:** Periodontitt betegner en betennelsesreaksjon i vevet som omgir og fester tennene til kjeven. Tilstanden rammer et stort antall pasienter hvert år, og kan føre til at tenner løsner og faller ut. Tannlegebehandling kan bestå av rens av tannoverflater med ulike mekaniske hjelpemidler (depurasjon), kirurgiske prosedyrer, antibiotika eller kombinasjoner av disse tre. I denne rapporten har vi vurdert om pasientenes røykevaner kan påvirke effekten av depurasjonsbehandling og kirurgi.

**Metode:** Det ble gjennomført systematiske litteratursøk i databasene Medline, Embase, Svemed og Cochrane Library (CENTRAL and CRD). Litteratur som oppfylte inklusjonskriteriene ble sammenfattet i tabellform, beskrivende sammendrag og meta-analyser.

**Resultat:** Det ble inkludert 38 relevante vitenskapelige artikler. Tanntap blant pasienter som undergikk systematisk periodontittbehandling ble rapportert i én av de inkluderte studiene. Resultatene tenderte mot å vise økt risiko for tanntap blant røykende pasienter, men forskjellen var ikke statistisk signifikant OR (Odds Ratio) 2,27 med 95 % KI (Konfidensintervall) fra 0,86 til 5,94.

Postterapeutisk endring i lommedybde og klinisk festnivå ble rapportert i henholdsvis 35 og 32 av de inkluderte studier. De inkluderte studiene rapporterte ulik grad av sammenheng mellom røykevaner og behandlingseffekt, forskjeller som delvis kan forklares med at de inkluderte studiene skilte seg fra hverandre med hensyn på behandlingsprosedyrer, lommedybde målt før behandlingsstart og røykerdefinisjoner. På grunn av måleusikkerhet knyttet til bruk av lommedybdemåler svekkes også presisjonen i de enkelte effektestimater. Samlet MD (Mean Difference) effektestimater og 95 % KI viste at ikke-røykere hadde større effekt av periodontittbehandling enn røykere både på lommedybde (MD 0,33; 95 % KI 0,22 til 0,43 mm) og klinisk festnivå (MD 0,30; 95 % KI 0,19 til 0,41 mm). Størst effektforskjell mellom røykere og ikke-røykere fremkom dersom man utelukkende så på studier der gjennomsnittlig lommedybde ved behandlingsstart var større enn 7 mm (Lommedybde: (MD 0,87; 95 % KI 0,49 til 1,24 mm); Festnivå: (MD 0,75; 95 % KI 0,33 til 1,18 mm)).

Fem studier rapporterte postterapeutisk endring i lommedybde for henholdsvis eksrøykere og pasienter som aldri hadde røkt, og resultatene kunne tyde på at disse to grupperingene hadde omtrent samme effekt av periodontal behandling (MD 0,07; 95 % KI -0,09 til 0,23 mm).

Seks studier rapporterte røntgenologisk festnivå som utfallsmål. Alle tenderte mot å vise fordelaktig behandlingseffekt hos ikke-røykere sammenlignet med røykere, men forskjellene var ikke statistisk signifikante.

**Konklusjon:** Ikke-røykere ser ut til å klare seg bedre etter periodontal behandling enn røykere når lommedybde og festnivå benyttes som utfallsmål. Eksrøykere og ikke-røykere ser ut til å utvise omtrent samme behandlingseffekt.

---

# Sammendrag

## Effekt av røyking på utfallet av periodontittbehandling

---

### BAKGRUNN

---

Bakterier og plakk som fester seg til tannoverflatene kan forårsake betennelsesreaksjoner og nedbrytning av vevet som utgjør tennenes feste til kjeven. Tilstanden kalles periodontitt, og kan føre til at tennene mister sin forankring i kjeven og faller ut. Periodontitt er en av de hyppigst forekommende munnhulesykdommene i Norge. Anslagsvis rammes omtrent halvparten av alle personer over 40 år av mild til moderat periodontitt, mens 7 til 10 % rammes av mer alvorlige varianter av sykdommen. Årlig gjennomgår cirka 13 300 pasienter systematisk periodontittbehandling hos allmennpraktiserende tannleger eller periodontister.

Etter grundig diagnostisk gjennomgang kan tannlege eller periodontist velge å iverksette ulike behandlingstiltak. Primært vil behandling bestå i å rense tannoverflatene med ulike mekaniske hjelpemidler. I noen tilfeller er det også aktuelt å benytte kirurgiske prosedyrer, antibiotika eller kombinasjoner av disse.

Sigarettøyking settes ofte i sammenheng med generelt dårligere munn- og tannhelse, og siden røyking fører til redusert sirkulasjon i munnhulen samt endret immunologisk respons, ansees sigarettøyking for å være en risikofaktor for utvikling av periodontitt.

Helsedirektoratet mener at tannhelsetjenesten har mye å bidra med i arbeidet mot røyking. For å oppnå engasjement er det nødvendig å oppdatere kunnskapen jevnlig slik at de som arbeider innen tannhelsetjenesten har god faglig forankring for sitt arbeid. Hensikten med denne rapporten er å undersøke om utfallet av periodontittbehandling kan sees i sammenheng med pasientenes røykevaner.

---

### METODE

---

Relevant litteratur ble identifisert ved hjelp av et systematisk litteratursøk i databasene Medline, Embase, Svemed og Cochrane Library (CENTRAL and CRD) i mai 2008. Det ble søkt etter RCT (randomiserte kontrollerte forsøk) og kohortstudier.

Publikasjoner som ble identifisert i det systematiske litteratursøket ble vurdert opp mot forhåndsdefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Eksempelvis ble studier ekskludert dersom de ikke rapporterte relevante utfallsmål (tanntap, lomme-dybde eller festnivå) for både røykere og ikke-røykere. Vitenskapelige artikler som tilfredsstilte kravene til inklusjon ble sammenfattet i tabellform, beskrivende sammendrag og meta-analyser.

---

## RESULTATER

---

Litteratursøket ga 561 unike treff i de benyttede databasene hvorav 495 ble vurdert som irrelevante etter gjennomlesing av sammendrag. De resterende 62 artikler ble gjennomgått i fulltekst, og 38 ble funnet å tilfredsstillende alle inklusjonskriterier.

Tanntap blant pasienter som undergikk systematisk periodontittbehandling ble bare rapportert i én av de inkluderte studiene. Resultatene tenderte til å vise økt risiko for tanntap blant røykende pasienter, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (Odds Ratio 2,27; 95 % Konfidensintervall 0,86 til 5,94). Presisjonen i resultatet var lav, noe som kan skyldes skjevfordeling av røykende og ikke-røykende pasienter (26 versus 74) og få registrerte tanntapshendelser.

Forandringer i lommedybde og kliniske festnivå (målt med lommedybdemåler) ble rapportert i henholdsvis 35 og 32 av de inkluderte primærstudiene. Data fra de forskjellige primærstudiene ble inkorporert i meta-analyser, hvor det ble tydelig at det totale datagrunnlaget preges av stor heterogenitet. Analysene avslørte flere potensielle kilder til heterogenitet, blant annet lommedybde målt før behandlingsstart (baseline), ulike behandlingsprosedyrer og ulike definisjoner av røykere/ikke-røykere. Det kan også nevnes at det er knyttet stor måleusikkerhet til måling av lommedybde og klinisk festnivå, noe som bidrar til redusert presisjonen og brede konfidensintervall.

De mange kildene til heterogenitet kompliserer fortolkningen av datamaterialet, men totalt sett ser det likevel ut til at ikke-røykende pasienter utviser signifikant bedre effekt av periodontittbehandling enn røykende pasienter. Samlet MD (Mean Difference) effektestimater og 95 % KI (Konfidensintervall) viser at ikke-røykere har større effekt av periodontittbehandling enn røykere både når lommedybde (MD 0,33; 95 % KI 0,22 til 0,43 mm) og klinisk festnivå (MD 0,30; 95 % KI 0,19 til 0,41 mm) benyttes som utfallsmål. Størst effektforskjell mellom røykere og ikke-røykere ble funnet dersom man utelukkende så på studier der gjennomsnittlig lommedybde ved behandlingsstart var større enn 7 mm (Lommedybde: (MD 0,87; 95 % KI 0,49 til 1,24 mm); Festnivå: (MD 0,75; 95 % KI 0,33 til 1,18 mm)).

Effekt av behandling blant ikke-røykere ble også sammenlignet med behandlingseffekt hos selverklærte eksrøykere. Det var ikke mulig å påvise forskjeller i behandlingseffekt mellom eksrøykere og pasienter som aldri hadde røkt (MD 0,07; 95 % KI -0,09 til 0,23 mm) for lommedybde og (MD 0,11; 95 % KI -0,10 til 0,32 mm) for festnivå.

Det ble identifisert seks studier der festetap ble målt røntgenologisk hos røykere og ikke-røykere både før og etter behandling. Studiene var preget av ulike rapporteringsrutiner, og det var ikke hensiktsmessig å sammenstille dataene i meta-analyser. Alle enkeltstudiene tenderte mot å vise at ikke-røykere hadde fordelaktig utvikling av røntgenologisk festetap sammenlignet med røykere, men ingen av enkeltstudiene kunne vise til statistisk signifikante forskjeller mellom de to gruppene.

---

## DISKUSJON

---

Totalt sett tenderte 34 av 38 inkluderte primærstudier mot å vise fordelaktig behandlingseffekt hos ikke-røykere sammenlignet med røykere. Resultatene fra de enkelte primærstudiene viste seg å være heterogene, noe som tyder på at forskjellene i behandlingseffekt mellom røykende og ikke-røykende periodontittpasienter avhenger av flere ytre faktorer, som for eksempel detaljer knyttet til behandlingsprosedyrer, sigarettkonsum, lommedybde ved behandlingsstart og annet.

Ved fortolkning av resultatene er det viktig å være klar over at det ikke er mulig å lage fullgode randomiserte studier for denne type problemstillinger, og at kunnskapsgrunnet dermed baserer seg på studier med observasjonsdesign. Når man støtter seg til observasjonelle studier øker risikoen for at det endelige resultatet påvirkes av konfunderende faktorer. Sammenhengen som observeres mellom røyk og ikke-røykgrupperingene i denne systematiske oversikten skyldes derfor ikke nødvendigvis røykingen alene, men kan også reflektere at røykere har en annen livsstil enn ikke-røykere (ulike kostholdsvaner, ulikheter i personlig munnhygiene el. l.). Det finnes imidlertid vitenskapelige holdepunkter for å anta at røyking i seg selv forårsaker fysiologiske og immunologiske endringer i munnhulen som kan forklare ulik effekt av periodontittbehandling hos henholdsvis røykere og ikke-røykere.

---

## KONKLUSJON

---

1. Én studie rapporterte sammenheng mellom tanntap og røykevaner blant pasienter som mottok periodontittbehandling. Studien tenderte mot å vise økt tann-  
tapsrisiko blant røykere, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.
2. Når lommedybde (34 studier) og festetap (32 studier) målt med lommedybde-  
måler benyttes som utfallsmål ser det ut til at ikke-røykende pasienter klarer seg  
bedre etter behandling enn røykere. Forskjellene er størst når de periodontale  
lommene er dype ( $\geq 7$  mm) før behandlingsstart.
3. Det var ikke mulig å påvise forskjeller i behandlingseffekt mellom pasienter som  
sluttet å røyke før behandling og pasienter som aldri hadde røkt.

Tilgangen til studier som ser på sammenheng mellom røyking og effekt av periodontittbehandling er god, men mange studier er små og kvaliteten varierer. Det vil være nyttig med flere store studier der behandlingen er standardisert, og som muliggjør doserespons analyser, der endring i utfallsmål knyttes direkte opp mot røykekonsumet til den enkelte pasient. Videre er det ønskelig at nye studier tilstreber å kartlegge og korrigere for mulige samspilleffekter.

En svakhet ved det eksisterende datamaterialet er usikkerheten knyttet til måling av lommedybde og klinisk festnivå. Lommedybdemålerens måleusikkerhet ( $\pm 1$  mm) er stor i forhold til effektforskjellen man ønsker å måle. Identifikasjon av utfallsmål som lar seg måle mer presist vil være viktig dersom man ønsker sikrere kunnskap om sammenhengen mellom røyking og effekt av periodontittbehandling.

---

# Key messages

**Background:** Periodontitis is an inflammatory reaction in the tissue constituting the attachment between the tooth and the jawbone, and the condition may cause tooth loss. In Norway, many patients are diagnosed with periodontitis every year. Established periodontitis can be treated by the dentist and usually includes scaling and root planing (SRP), surgical flap procedures, gingivectomy, antibiotics or combinations of these procedures. In the present systematic review the patients smoking status is evaluated against the outcome following professional periodontitis treatment.

**Methods:** A systematic search for relevant literature was performed in Medline, Embase, Svemed and Cochrane Library (CENTRAL AND CRD). The relevance of the identified literature was established by evaluation against predefined inclusion and exclusion criteria. The results of the relevant research articles were summarized in tables, described in the text, and also in meta-analysis where this was appropriate.

**Results:** A total of 38 relevant research papers were identified by the systematic literature search. Tooth loss among patients undergoing periodontal therapy was reported in one of the included studies, and showed a statistically insignificant trend towards increased risk of tooth loss in the smoker group (Odds Ratio 2.27; 95 % Confidence Interval 0.86 to 5.94).

Post-therapeutic changes in pocket depth and clinical attachment level were reported in 35 and 32 studies, respectively. The reported results were heterogeneous, but some sources to heterogeneity were identified by the meta-analysis, for example differences in treatment procedure, pre-therapeutic pocket depth and smoker definition. Additionally, the precision of the effect estimate is significantly impaired by the large methodical uncertainties associated with the use of periodontal probes. The total MD (Mean Difference) effect estimate and 95 % CI (Confidence Interval) indicated that non-smokers may show better effect of periodontal therapy than smokers. This was evident both when pocket depths (MD 0.33; 95 % CI 0.22 to 0.43 mm) and clinical attachment levels (MD 0.30; 95 % CI 0.19 to 0.41 mm) were taken into account. The biggest difference in treatment efficacy between smokers and non-smokers was evident when pre-therapeutic pocket depths were large (> 7 mm) (Pocket Depth: (MD 0.87; 95 % CI 0.49 to 1.24 mm); attachment level: (MD 0.75; 95 % CI 0.33 to 1.18 mm)).

Post-therapeutic change in pocket depth for ex-smokers and never-smokers were reported in five studies, and the results could be taken to show that the effect of periodontal treatment was almost equal for these two groups (MD 0.07; 95 % CI -0.09 to 0.23 mm).

Six studies reported changes in radiological attachment as separate outcome. All tended to show improved treatment effect in the non-smoker groups, but the differences were not statistically significant.

**Conclusion:** Compared to non-smokers, smokers may probably show poorer post-therapeutic prognosis following periodontal treatment. Treatment efficacy among ex-smokers and never-smokers seem to be comparable.



---

# Executive summary

## Patient smoking status and its impact on periodontal treatment efficacy

---

### BACKGROUND

---

Periodontitis is one of the most common diseases of the oral cavity of Norwegian habitants, a disease that may cause tooth loss if it remains untreated. Good dental hygiene is important for prevention of periodontitis, whereas established disease can be treated by dentist by using methods such as scaling and root planning (SRP), surgical flap procedures, gingivectomy, antibiotics or a combination of the foregoing.

Cigarette smoking is known as a factor that may negatively affect the oral health. As the circulation of the oral tissues usually is reduced in smokers, it has also been suggested that smoking is risk factor for development of periodontal diseases. Finally, it is hypothesized that the smoking habits of a patient may directly affect the outcome of professional periodontal treatment.

The Norwegian Knowledge Centre for Health Services was requested by the Norwegian Directorate of Health to perform a systematic literature review with respect to the relationship between the patient smoking habits and the effect of periodontal treatment offered by a dentist.

---

### METHOD

---

A search strategy was developed to identify relevant RCT's and cohort studies. The search was performed in Medline, Embase, Svemed and Cochrane Library (CENTRAL and CRD) on 28. May 2008.

The relevance of identified literature was established by evaluation against predefined inclusion and exclusion criteria. For example, studies were excluded if relevant effect measures (e.g. tooth loss, pocket depth or clinical attachment level) were not reported for smokers as well as non-smokers. The results of relevant research articles were summarized in tables, described in the text, and also in meta-analysis were this was appropriate.

---

## RESULTS

---

The search after literature return 561 unique references, but 495 were considered irrelevant after screening of abstracts. Full text versions of the remaining references were ordered and a total of 38 were considered to fulfil all inclusion criteria.

Tooth loss among patients undergoing periodontal therapy was reported in one of the included studies, and showed a statistically insignificant trend towards increased risk of tooth loss in the smoker group (Odds Ratio 2.27; 95 % Confidence Interval 0.86 to 5.94). The precision of the effect estimate was poor, probably reflecting a skewed distribution of smokers and non-smokers (26 versus 74), and a relatively few observed events of tooth loss.

Changes in pocket depths and clinical attachment levels (measured by a periodontal probe) were reported in respectively 35 and 32 of the included primary studies. Outcome measurements were extracted and incorporated into meta-analysis, revealing large heterogeneities in and between the reported results. Various sources of heterogeneity were identified by the analysis, including pretherapeutic pocket depth, different treatment procedures and differences in smoker definition criteria. Additionally, the precision of the effect estimate is impaired by the large methodical uncertainties associated with the use of periodontal probes, contributing low precision and broad confidence interval in individual studies.

The heterogeneity in the reported results complicates data interpretation, but in total it seems like non-smoking patients show better effect of periodontal treatment than smoking patients. Posttherapeutic improvement in pocket depth and clinical attachment level seems to be higher in non-smokers compared to smokers – both when pocket depth (Mean Difference 0.33; 95 % Confidence Interval 0.22 to 0.43 mm) and attachment levels (Mean Difference 0.30; 95 % Confidence Interval 0.19 to 0.41 mm) are used as outcome parameters. The greatest difference in treatment efficacy between non-smokers and smokers was found in studies where pretherapeutic pocket depths were greater than 7 mm (Pocket depth: (MD 0.87; 95 % CI 0.49 to 1.24 mm); attachment level: (MD 0.75; 95 % CI 0.33 to 1.18 mm)).

Treatment efficacy among never-smokers was also compared to treatment efficacy among ex-smokers, and the results suggest that these two groups obtain comparable treatment efficacy, both with respect on pocket depth (MD 0.07; 95 % CI -0.09 to 0.23 mm) and clinical attachment level (MD 0.11; 95 % CI -0.10 to 0.32 mm).

Six studies reported changes in radiological attachment as separate outcome. All tended to show improved treatment effect in the non-smoker groups, but the differences were not statistically significant.

---

## DISCUSSION

---

In total, 34 of 38 included primary studies tended to show increased effect of periodontal treatment in non-smokers compared to smokers. The reported results were characterized by heterogeneity, implying that the treatment outcome depends on several factors. Such factors may include details associated with treatment procedures, cigarette consume (dose), pocket depth prior to therapy and others.

It is important to be aware that studies with randomised design are not available for this kind of research questions and thus, our knowledge is based on studies with observational designs. Based upon observational studies, it is a risk that the final result will be influenced by confounding factors. Thus, the relationship between smoking and treatment efficacy that is seen in this systematic review is not necessarily related to the action of smoking alone, but may reflect general differences in lifestyle between smokers and non-smokers (different diet, differences in personal oral hygiene etc.). Nevertheless, taking into account that exposure to cigarette smoke has several well-known effects on the physiology of the oral cavity; it is not difficult to find scientific arguments that support a direct relationship between cigarette exposure and therapeutic effect.

---

## CONCLUSION

---

1. Tooth loss among smoking and non-smoking patients who received periodontal treatment was reported in one study. Results were characterized by poor precision, and no statistically significant difference was observed.
2. When reduced pocket depths and reduced attachment loss serve as outcome measures, post-therapeutic outlooks seem to be better for non-smokers than for smokers. However, it is not possible to determine whether these differences reflect actual differences in therapeutic response or differences in natural disease progression.
3. The effect of periodontal therapy among never-smokers and among patients who had quit smoking prior to therapy seemed to be comparable.

Patient smoking status and its impact on periodontal treatment efficacy is examined in several studies, but new research is still needed. First, large studies with many participants and standardized treatment are rare. Second, studies performing thorough dose-response analysis (i.e. correlating outcome measurements and actual cigarette consume for each patient).

A weakness with the existing data material is the uncertainty that is related to assessment of pocket depth and clinical attachment loss. The periodontal probe has an uncertainty of approximately 1 mm, a number that appears to be large compared to the actual differences in treatment effect. Identification of more precise outcome measures would probably provide more accurate knowledge about the relationship between patient smoking habits and periodontal treatment efficacy.

---

## **NORWEGIAN KNOWLEDGE CENTRE FOR THE HEALTH SERVICES**

---

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>11</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>13</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>14</b>
Røyk og helse	14
Periodontitt	14
<b>METODE</b>	<b>17</b>
Litteratursøk	17
Inklusjonskriterier	17
Eksklusjonskriterier	19
Artikkelutvelgelse	19
Analyse	20
Gradering av dokumentasjonsgrunnlag	22
<b>RESULTAT</b>	<b>23</b>
Litteratursøk	23
Beskrivelse av inkluderte studier	24
Analyse av data	25
Tanntap	25
Lommedybde	25
Festetap	25
Beintap målt røntgenologisk	25
Post hoc analyser	25
<b>DISKUSJON</b>	<b>25</b>
Konfunderende effekter og bias	25
Sluttvurderinger	25
<b>KONKLUSJON</b>	<b>25</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>25</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>25</b>
Vedlegg 3: Fullstendig søkestrategi	25
Vedlegg 2: Sjekkliste for kritisk vurdering	25
Vedlegg 3: List of excluded studies	25
Vedlegg 4: Characteristics of included studies	25
Vedlegg 5: Gradering	25
Vedlegg 6: Meta-analyser	25

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har fått i oppdrag fra Helsedirektoratet å oppsummere tilgjengelig forskning om sammenhengen mellom pasientenes røykevaner og effekten av periodontittbehandling som ytes av tannleger. Denne systematiske oversikten er ment som et kunnskapsgrunnlag i forbindelse med at Helsedirektoratet vurderer å igangsette tiltak for å få tannhelsetjenesten til å delta mer aktivt i røykekuttarbeid.

Oppdraget er utført internt ved Kunnskapssenteret, med arbeidsgruppe bestående av:

- Kjetil G. Brurberg, prosjektleder
- Hege Kornør, forsker
- Brynjar Landmark, forsker
- Ingvild Kirkehei, forskningsbibliotekar
- Liv Merete B. Reinar, forskningsleder

Takk til Lise Lund Håheim (seniorforsker) og Bjørn A. Graff (forsker) som har vært interne fagfeller, og til Mohamed Guled Farah som bidro under deler av inklusjonsprosessen. En stor takk også til Frode Hansen og Anne Merete Aass ved Avdeling for periodonti, Institutt for klinisk odontologi, Universitet i Oslo som har vært eksterne fagfeller for prosjektet. De har fungert som faglige støttespillere underveis, i tillegg til at de har gitt nyttige innspill i forbindelse med utarbeidelse av rapporten.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Liv Merete Reinar  
*Forskningsleder*

Kjetil Gundro Brurberg  
*Prosjektleder*

---

# Problemstilling

Sigarettrøyking er en kjent risikofaktor i forbindelse med utvikling av periodontitt, men kan røyking også påvirke utfallet av periodontittbehandling?

Helsedirektoratet har lenge vært en pådriver for å få tannhelsetjenesten aktivt med i arbeidet mot røyking, og har blant annet utarbeidet egnet informasjonsmaterieill i samarbeid med tannlegeforeningen og tannpleierforeningen. Videre mener direktoratet at det er viktig å oppdatere kunnskapen om røykingens helsefare. Problemstillingen for denne rapporten er å undersøke om pasienters røykevaner kan påvirke resultatet av periodontittbehandling. På forhånd ble det bestemt at det var naturlig å avgrense problemstillingen til å omfatte røykingens innvirkning på effekten av mekanisk tannrens (depurasjon) og kirurgiske prosedyrer (lappoperasjoner).

---

# Innledning

---

## RØYK OG HELSE

---

Tobakksrøyking har røtter langt tilbake i historien, men systematiske vitenskapelige forsøk på å undersøke røykingens helseeffekter ble ikke satt i gang før tidlig på 1950-tallet. I 1951 ble det så igangsatt en stor kohortstudie blant mannlige britiske leger som ble fulgt over flere år, og denne studien har klart å påvise en klar sammenheng mellom røykevaner, dødelighet og risiko for å utvikle kreft, KOLS, hjertesykdom med mer. (1).

I de senere år har flere forskningsmiljøer satt fokus på røykingens innvirkning på den generelle munnhelsen, hvilket ledet til at Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU) i Sverige utarbeidet en kunnskapsoppsummering om dette emnet i 2002 (2). I sin rapport konkluderte SBU med at røykere har generelt dårligere munnhelse enn ikke-røykere, men at stumping av røyken vil medføre at munnhelsen bedrer seg betraktelig (2). I tillegg til å medføre misfarging av tenner og økt tannsteinproduksjon, spekuleres det også i om røyking har betennelsesinhiberende og sirkulasjonsnedsettende effekter i tannkjøttet (3). Siden betennelse og blødnings-tendenser er blant de første tegn på tannkjøtt sykdom, kan det ofte være vanskeligere å påvise sykdom hos røykere enn hos ikke-røykere.

---

## PERIODONTITT

---

### Diagnostikk

Periodontiet er en fellesbetegnelse på vevene som utgjør tennenes feste til kjeven. Det er vanlig å tenke seg at dette festeapparatet består av fire ulike deler, nemlig gingiva (tannkjøttet), sement (ytte lag av tannroten), alveolarben og periodontale ligamenter (bindevevsfiber som spenner seg fra sement til alveolarben).

Bakterielt plakk som samler seg på tannoverflaten vil føre til at gingiva viser tegn på inflammasjon, en tilstand som kalles gingivitt (4). Ubehandlet kronisk gingivitt kan holde seg stabil over lang tid, men med tiden kan inflammasjonen utvikle seg til også å involvere festeapparatet (periodontiet) – altså marginal periodontitt. På dette tidspunktet i sykdomsutviklingen vil det dannes spalter (lommer) mellom tennenes rotoverflate og tannkjøttet.

Lommedybder kan registreres med en lommedybdemåler. Målinger med lommedybdemåler er preget av relativt stor usikkerhet, men er likevel et viktig hjelpemiddel i forbindelse med diagnostikk og planlegging av periodontittbehandling. Lommedybden er definert som avstanden mellom gingivalranden og lommens bunn, mens festetap er definert som avstanden fra emalje-sementgrensen til lommens bunn (Figur 1).



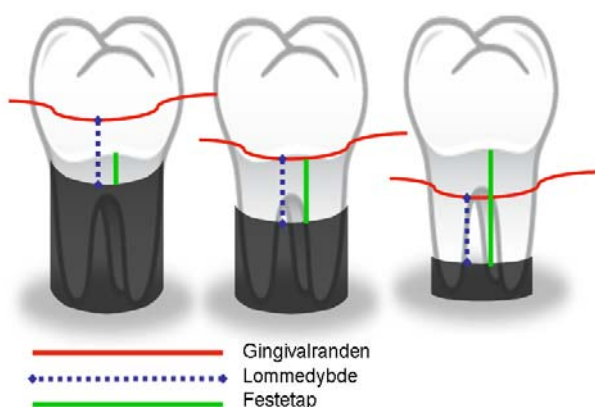
I diagnostisk sammenheng blir marginal periodontitt ofte klassifisert til undergrupper basert på alvorlighetsgrad. Det er eksempelvis vanlig å operere med et klassifikasjonssystem der marginal periodontitt blir definert som lett, moderat eller alvorlig. Aggressiv periodontitt brukes ofte for å betegne sykdom med spesielt rask progresjon. Her er det imidlertid verdt å merke seg at det ikke eksisterer klare definisjoner eller verdensomspennende enighet om hvordan periodontitt skal diagnostiseres. Diagnostiske kriterier kan derfor variere mellom ulike studier (4).

## Behandling

Tannleger kan benytte seg av ulike strategier når periodontitt skal behandles, og grovt sett kan man skille mellom ikke-kirurgiske og kirurgiske metoder:

- Depurasjon / Scaling og rotplanering (SRP): Ikke-kirurgisk behandling som innebærer grundig fjerning av bakterielt plakk og tannstein på tenner og rotoverflater ved hjelp av mekaniske hjelpemidler. Ulikt utstyr kan benyttes under disse prosedyrene, for eksempel ultralydinstrumenter og kyretter.
- Lappoperasjon: Kirurgisk metode som har til hensikt å gi bedre tilgjengelighet for mekanisk behandling. Tannkjøttet i de periodontale lommene løsnes og brettes til side mens tennene renses.
- Guided Tissue Regeneration (GTR): er en lappoperasjon der det legges inn en membran mellom lappen og tannens rot etter grundig mekanisk behandling. Formålet er å redusere nedvekst av epitel og tilrettelegge for dannelse av nytt feste.
- Gingivektomi: Kirurgisk behandling som innebærer å fjerne tannkjøtt for å få tilgang til rotoverflaten og mekanisk behandling av den. Prosedyren er ikke lenger i utstrakt bruk i forbindelse med periodontittbehandling.

I noen tilfeller blir antibiotika gitt som en del av de overnevnte behandlingsformene, men effekten av dette er omdiskutert og muligens begrenset (5).



**Figur 1:** Tre tilfeller med identisk lommedybde (blåstiplet linje), men ulike festetap (grønn linje). Lommedybde måles fra gingivalranden (rød linje) til lommens bunn. Festetap måles fra emaljesementgrensen til lommens bunn.

## **Tannhelsepersonell og røykeavvenning**

Det er allerede kjent at tobakksrøyking har uønskede konsekvenser på menneskers generelle helsetilstand og for munnhelsen (2;6). Pasientens røykevaner og samtaler om røykekutt kan således inngå som en naturlig del av en vanlig tannlegekonsultasjoner. I denne sammenheng kan det være nyttig å ha tilgang til forskning som beskriver sammenhengen mellom røykeeksponering og respons på konkrete behandlingstiltak som ytes av tannlege.

---

# Metode

---

## LITTERATURSØK

---

Forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei planla og utførte et systematisk litteratursøk i følgende databaser:

- Ovid Medline
- Ovid Embase
- SveMed
- Cochrane Library (CENTRAL og CRD databasene)

Den fullstendige søkestrategien er lagt ved som eget vedlegg til denne rapporten (Vedlegg 1). I tillegg ble referanselister til inkluderte enkeltstudier gjennomgått med tanke på å identifisere relevant litteratur som ikke ble fanget opp i hovedsøket.

---

## INKLUSJONSKRITERIER

---

Studiedesign:

- Randomiserte kontrollerte studier (RCT): Etske betraktninger gjør det umulig å gjennomføre randomisering av pasienter til henholdsvis røyk/ikke-røyk. Søket etter RCT'er begrenser seg dermed til studier der deltakere er randomisert til ulike behandlingsstrategier, men der utfallene er rapportert separat for røykere og ikke-røykere.
- Kohortstudier

Inklusjonskriteriene ble formulert noe annerledes for RCT enn for kohortstudier. En oversikt over inklusjonskriteriene basert på populasjon, intervensjon / eksponering, sammenligning og utfallsmål står oppsummert på neste side. Det ble ikke lagt språkmessige føringer for litteratursøket utover det faktum at det ble søkt med engelsk-språklige termer og i engelsk-/skandinaviskspråklige databaser.

	Studiedesign	
	RCT	Kohort
<b>Populasjon</b>	Voksne (>18 år) røykere <sup>1</sup> og ikke-røykere <sup>2</sup> med påvist periodontitt	Voksne (>18 år) som har gjennomgått periodontittbehandling med enten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depurasjon</li> <li>• Depurasjon + lappoperasjon</li> <li>• Gingivektomi</li> </ul>
<b>Intervensjon/ Eksponering</b>	Enten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depurasjon</li> <li>• Depurasjon + lappoperasjon</li> <li>• Gingivektomi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eksponering for sigaretttrøyk<sup>1</sup></li> </ul>
<b>Sammenlikning</b>	Sammenlikning av utfall for pasienter som er randomisert til én intervensjon versus pasienter som er randomisert til annen intervensjon eller placebo	Sammenlikning av utfall for pasienter som har gjennomgått periodontittbehandling og har vært eksponert <sup>1</sup> versus utfall for pasienter som ikke har vært eksponert <sup>2</sup>
<b>Utfall</b>	Tanntap, lommedybde målt med lommedybdemåler, festetap målt med lommedybdemåler og beintap målt røntgenologisk.	Tanntap, lommedybde målt med lommedybdemåler, festetap målt med lommedybdemåler og beintap målt røntgenologisk

<sup>1</sup>Her benyttes den enkelte studies definisjon av en røyker.

<sup>2</sup>Her benyttes den enkelte studies definisjon av en ikke-røyker.

---

## EKSKLUSJONSKRITERIER

---

**Studiedesign:** Studier som ikke kunne karakteriseres som randomiserte kliniske forsøk eller kohortstudier, deriblant oversiktsartikler, meta-analyser og kvalitative studier

**Populasjon:** Barn og ungdom (< 18 år)

**Tiltak:** Bruk av andre tiltak enn depurasjon, lappoperasjon og / eller gingivektomi, for eksempel antibiotika.

**Utfall:** Studier ble ekskludert dersom ikke relevante utfallsmål ble rapportert separat for røykere og ikke-røykere

---

## ARTIKKELUTVELGELSE

---

### Vurdering av relevans

Uavhengig av hverandre gjennomgikk to prosjektmedarbeidere alle unike titler som ble identifisert i litteratursøket. Hvis én av prosjektmedarbeiderne vurderte en tittel som relevant ble også sammendrag vurdert. Fulltekstversjoner av artiklene ble innhentet dersom minst én prosjektmedarbeider vurderte sammendraget som relevant, og etter å ha lest gjennom fulltekstartiklene startet en ny vurderingsrunde. Artikler ble ekskludert dersom begge prosjektmedarbeiderne var enige om at de ikke var relevante. Ved uenighet om inklusjon ble spørsmålet løst ved at leseparet diskuterte seg frem til enighet.

### Vurdering av primærstudienes kvalitet

Uavhengig av hverandre gjennomgikk to av prosjektgruppens medlemmer studiene som tilfredsstilte inklusjonskriteriene og foretok kritisk vurdering av den enkelte studies metodiske kvalitet. For å standardisere dette arbeidet ble kunnskapsentrets sjekklister benyttet (Vedlegg 1). Siden de inkluderte RCT'ene ikke var randomisert med hensyn på røyking ble sjekklister for kohortstudier benyttet for kritisk vurdering av både RCT og kohortstudier. Med bakgrunn i utfylte sjekklister ble studienes kvalitet klassifisert som lav, middels eller god. Publikasjoner som ble funnet å være av lav kvalitet ble ikke inkludert i de videre analysene.

**Dataekstraksjon**

Fulltekstartikler som tilfredsstilte forhåndsdefinerte inklusjonskriterier ble gjennomgått med tanke på å trekke ut data om relevante utfallsmål. Behandlingseffekt kan tallfestes på flere måter, men i de aller fleste primærstudiene som ble identifisert i denne systematisk oversikten ble såkalte endringstall (change score) benyttet. Endringstallet ( $\Delta$ ) er ment å beskrive hvordan et gitt kontinuerlig utfallsmål forandrer seg som følge av behandling. For utfallsmålet ”lommedybde” vil eksempelvis endringstallet beregnes slik:

$$\Delta(LD) = LD_{BL} - LD_{POST}$$

der  $LD_{BL}$  er lommedybde før behandling (Baseline) og  $LD_{POST}$  er lommedybde målt etter at behandlingstiltak er gjennomført. Standardavviket til endringstallet ble, så fremt det var mulig, hentet direkte fra originalartikkelen eller avledet fra standardfeilen til gjennomsnittet (SEM). Noen studier rapporterte ikke informasjon om standardavvik eller standardfeil, men innholdt likevel informasjon som gjorde det mulig å estimere standardavviket matematisk. Endringstallets standardavvik ble da estimert som beskrevet i kapittel 16.1.3.2 i Cochrane Handbook (7). Metoden går ut på å bruke andre inkluderte studier, der nødvendige data er tilgjengelig, til å beregne en korrelasjonskoeffisient som beskriver likheten mellom standardavvikene til baseline og postterapeutiske målinger for hver pasient:

$$Corr = \frac{SD_{BL}^2 + SD_{post}^2 - SD_{endring}^2}{2 \times SD_{BL} \times SD_{post}}$$

der  $SD_{BL}$  er standardavviket for målinger som er foretatt før behandling,  $SD_{post}$  er standardavvik for målinger som er foretatt etter behandling og  $SD_{endring}$  er standardavviket til endringstallet. For utfallsmålene lommedybde og festnivå ble korrelasjonskoeffisientene beregnet til henholdsvis 0,83 og 0,80. Disse korrelasjonskoeffisientene ble så benyttet til å estimere standardavviket til endringstallet i studier der dette ikke var oppgitt:

$$SD_{endring}^2 = SD_{BL}^2 + SD_{post}^2 - 2 \times Corr \times SD_{BL} \times SD_{post}$$

For noen av de inkluderte studiene var grafisk avlesing eneste mulighet for å innhente informasjon om endringstall og tilhørende standardavvik. Grafisk avlesing ble utført ved at den aktuelle figuren ble kopiert inn i et bildebehandlingsprogram, nødvendige hjelpelinjer ble inntegnet og ønskede verdier ble avlest.

**Utarbeidelse av meta-analyser**

For kontinuerlige utfallsmål ble det ekstrahert eller beregnet endringstall for både røykere ( $\Delta_{røyk} \pm SD_{røyk}$ ) og ikke-røykere ( $\Delta_{ikke-røyk} \pm SD_{ikke-røyk}$ ). Tall ble lastet inn i RevMan (RevMan 5, Ver. 5.0.15, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration), og resultatene presentert i form av såkalte ”Forest Plot”. Forest plott gir

enkel tilgang til informasjon om de inkluderte primærstudiene, men også til beregninger som er ment å beskrive det samlede dokumentasjonsmaterialet:

- Artikler som bidrar med data listes opp i første kolonne, og nøkkeltall fra hver enkelt publikasjon oppsummeres.
- Effektestimatet til hver primærstudie representeres av en grønn firkant ( $\Delta_{\text{ikke-røyk}} - \Delta_{\text{røyk}}$ ), der usikkerheten til den enkelte studie er markert med en horisontal rett linje som angir 95 % konfidensintervall. Kontinuerlige effektestimat kan være SMD (Standardized Mean Difference) eller MD (Mean difference).
- Hvis minimum to studier er lastet inn vil programvaren gjennomføre statistiske tester med tanke på å beskrive heterogeniteten i det samlede datamaterialet.  $I^2$  større enn 50 til 60 % eller  $p_{\text{heterogenitet}} \leq 0,05$  indikerer mangel på samsvar mellom de inkluderte primærstudiene.
- ”Test for overall effect” gjennomføres for å vurdere om det er statistisk signifikant forskjell på utfallet i røykergruppen versus gruppen bestående av ikke-røykere,  $p \leq 0,05$  angir statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.
- Totalestimatet er markert i form av en diamant, som vist i Figur 1; Vedlegg 6. Diamantens senter representerer samlet effektestimat, mens den horisontale utstrekningen til diamanten viser bredden til 95 % konfidensintervall. Totalestimater må ikke tillegges stor vekt dersom de inkluderte studiene er heterogene i sine respektive effektestimat.

Ved bruk av RevMan kan man velge mellom to ulike analysemodeller, ”fixed effect modell” og ”random effect modell”. Ved bruk av førstnevnte modell antas at de inkluderte studiene er homogene, og at man derfor ikke kan forvente forskjellig resultat mellom de ulike studiene. Ved bruk av ”random effect modell” antas derimot at karakteristika ved hver enkelt studie kan føre til at resultatene ikke er like fra studie til studie. På grunn av mange potensielle kilder til heterogenitet ble ”random effect modell” benyttet i denne systematiske oversikten.

### **Post hoc analyser**

Etter at resultatene fra de ulike inkluderte studiene var sammenfattet fremkom det at de inkluderte studiene manglet ubehandlede kontrollgrupper. Ved diagnostisert og ubehandlet periodontitt har ikke nødvendigvis røykere og ikke-røykere identisk sykdomsforløp og prognose. Uten tilgang til studier med ubehandlede kontrollgrupper er det følgelig vanskelig å avgjøre om forskjeller i postterapeutiske utfall skyldes ulikheter i naturlig forløp eller ulik behandlingsrespons.

Blant de inkluderte studiene fantes imidlertid RCT'er der kontrollarmen bestod av depurasjon alene, mens intervensjon bestod i depurasjon + antibiotika. For å undersøke hvorvidt ulikheter i naturlig forløp kan tenkes å påvirke analyseresultatene ble disse RCT'ene analysert på to ulike måter:

1. Effekten av antibiotika ble undersøkt ved å sammenligne utfall i kontrollgruppe mot utfall i antibiotikumgruppe. Analysene ble gjennomført separat for henholdsvis røykere og ikke-røykere.
2. Effekten av antibiotika ble undersøkt som om vi ikke hadde tilgang til kontrollgrupper, det vil si at endring i lommedybde for antibiotikumsbehandlede ikke-røykere ble sammenlignet med endring i lommedybde for antibiotikumsbehandlede røykere.

---

## GRADERING AV DOKUMENTASJONGRUNNLAG

---

Resultater fra studier som var av middels og god metodisk kvalitet ble sammenstilt i meta-analyser. For å vurdere kvaliteten til den samlede dokumentasjonen ble GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) benyttet. Denne graderingen går ut på å vurdere hvor stor tillit man kan feste til resultatene fra den tilgjengelige dokumentasjonen (tabell 1). GRADE omfatter vurdering av studietype, studiekvalitet, konsistens og direktehet (grad av samsvar mellom studiedeltakere, intervensjon og endepunkt i enkeltstudiene sammenlignet med de personer, tiltak og endepunkt vi egentlig er interessert i).

Tabell 1. GRADE-kategorier for påliteligheten til effektestimater

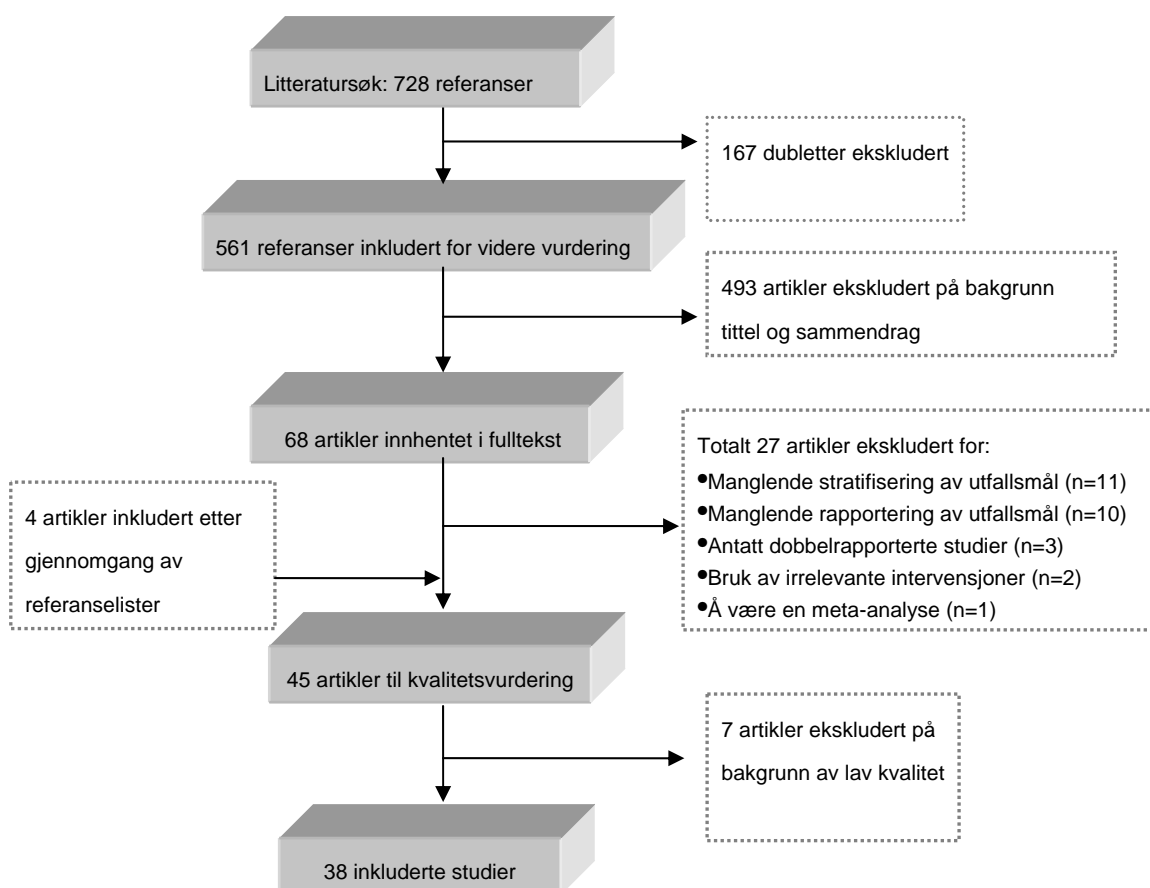
Graderingskvalitet	Betydning
Høy	Det er svært usannsynlig at videre forskning vil kunne endre vår tillit til effektestimater
Middels	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og kan endre effektestimater.
Lav	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og sannsynligvis vil endre det.
Svært lav	Ethvert effektestimater er svært usikkert.



# Resultat

## LITTERATURSØK

Litteratursøket resulterte i at det ble identifisert i alt 561 unike referanser. Et relativt stort antall artikler ble ekskludert på bakgrunn av en gjennomgang av titler og sammendrag, mens ytterligere 34 artikler ble ekskludert av andre årsaker som nærmer beskrevet i Figur 2 og i Vedlegg 3. Etter kontakt med forfattere og gjennomgang av referanselister ble det identifisert fire nye studier som tilfredsstilte inklusjonskriteriene (8-11). De fire nye artiklene ble kvalitetsvurdert på lik linje med alle andre artikler før inklusjon. Totalt 38 publikasjoner er følgelig inkludert i analysene i denne rapporten. Detaljer som beskriver de inkluderte studiene er oppsummert i Vedlegg 4.



Figur 2: Flytdiagram som illustrerer de ulike trinnene i inklusjonsprosessen.

---

## BESKRIVELSE AV INKLUDERTE STUDIER

---

### Studiedesign

Av de 38 inkluderte studiene hadde 13 et randomisert design, men som forventet ble det ikke identifisert studier der pasientene ble randomisert til sigarettbruk. RCT'ene baserte seg på randomisering av pasienter til ulike intervensjoner og behandlingsteknikker, mens separate resultater for henholdsvis røykere og ikke-røykere bare var tilgjengelig gjennom subgruppeanalyser. Når randomiserte studier brytes ned til subgruppeanalyser oppstår fare for bias, hvilket er bakgrunnen for at vi valgte å behandle RCT'ene på samme nivå som kohortstudiene når det kom til kvalitetsvurdering og analysearbeid. Foruten de 13 RCT'ene bestod litteraturgrunnlaget av 24 kohortstudier, hvorav 18 var prospektive (12-29) og sju var retrospektive (30-36).

### Populasjon

De inkluderte studiene var generelt sett små med pasienttall som varierte fra 12 (37) til 250 (38). Pasientgrunnlaget viste stor heterogenitet med tanke på alder og omfattet totalt sett pasienter fra 20 til 80 år med gjennomsnittsalder på ca 47 år. Fem studier manglet rapportering om pasientenes kjønn (18;39-42), mens de resterende studiene inkluderte pasienter av begge kjønn. Kvinneandelen varierte fra 35 til 73 %. Totalt sett bestod populasjonsgrunnlaget av ca 2000 personer: 54 % kvinner og 46 % menn. Studiene ble gjennomført i Europa (n=24), USA (n=10), Brasil (n=3) og i Kina (n=1).

Et stort flertall av de inkluderte studiene så utelukkende på pasienter som hadde fått diagnosen moderat til alvorlig kronisk periodontitt. Det ble også identifisert studier der hele eller deler av pasientgrunnlaget bestod av pasienter med aggressiv periodontitt (43-46). De ulike studiene ga imidlertid få opplysninger om hvilke kriterier som var lagt til grunn for klassifisering og tildeling av ulike diagnoser.

Stratifisering av røykere, ikke-røykere og tidligere røykere var ikke entydig. I den grad det eksisterer et doseresponsforhold mellom røykeeksponering og behandlingseffekt kan ulike røykerdefinisjonskriterier bidra til ulikheter i enkeltstudienes effektestimater. Mangel på forhåndsdefinerte røykerdefinisjonskriterier kan også være et tegn på bias. Åtte studier rapporterte ikke hvilke kriterier som lå til grunn for klassifisering av de ulike røykegrupper (47-54). Ytterligere 11 studier hadde definert kriterier som måtte oppfylles for at pasienten skulle kunne defineres som en røyker, men fortalte ikke om tidligere røykere ble ekskludert eller om disse pasientene ble ekskludert (55-65). Blant studiene med veldefinerte røykestratifikasjoner var det også stor variasjon i klassifikasjonsstrategiene. Enkelte studier hadde lav terskel for å definere en pasient som røyker (minst én sigarett hver dag) (66). Andre studier benyttet seg av røykedefinisjonskriterier som innebar at bare storrøykere ( $\geq 20$  sigaretter per dag) ble inkludert, mens pasienter med lavere konsum ble ekskludert fra studien (67).

## **Intervensjon**

I 19 av de inkluderte publikasjonene bestod behandling utelukkende av ikke-kirurgisk depurasjon (SRP), mens de resterende publikasjonene også innebar bruk av kirurgiske prosedyrer som GTR, MWF, FDS (Vedlegg 2). Noen studier gjorde bruk av både kirurgisk og ikke-kirurgisk behandling uten at resultatene ble stratifisert med hensyn på hvilken type behandling den enkelte tann hadde fått. Denne type studier er bare inkludert i kombinasjonsanalyser, det vil si analyser der resultater er slått sammen uavhengig av behandlingsregime (68-74).

Metodikk og utstyr som ble benyttet til å utføre behandling varierte mellom de ulike studiene. Eksempelvis benyttet noen studier ultralydbaserte teknikker for å gjennomføre tannrensing, mens andre sverget til manuelle kyretter. Blant de inkluderte primærstudiene ble det også observert store variasjoner når det gjelder oppfølgingen som blir gitt til pasientene etter at behandling er iverksatt. I noen av studiene ble deltakerne tatt inn til regulær vedlikeholdsbehandling etter at den første behandlingsfasen var avsluttet, mens deltakerne i andre studier ikke fikk samme tilbud om oppfølging.

## **Utfallsmål**

Få publikasjoner (n=1) rapporterte tanntap som eget utfallsmål. Derimot ble lommedybde og festetap rapportert i mange studier (n=35 / n=32). Prosedyrene som ble benyttet for å tallfeste lommedybdere og festetap varierte imidlertid mye mellom de ulike primærstudiene, både med tanke på utstyret som ble benyttet (ulike lommedybdemålere) og hvordan resultater ble kvalitetssikret (måling gjentatt av ulike observatører). Tallrapporteringen i de ulike primærstudiene skiller seg også fra hverandre på en annen viktig måte. Utfallsmålene som ble rapportert i den enkelte studie var alle gjennomsnittsmål etter at lommedybde og festnivå var målt i flere pasienter. I enkelte studier mottok hver pasient behandling på flere tenner (slik at målene for hver pasient igjen er et gjennomsnittsmål), mens andre studier kun så på én tann per pasient. Gjennomsnittlig lommedybde ved behandlingsstart varierte også mellom de ulike studiene.

Røntgenologiske mål stratifisert med hensyn på røykere og ikke-røykere ble rapportert i seks av de inkluderte primærstudiene (75-80).

## **Metodisk kvalitet**

Kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene viste at 11 av de inkluderte studiene var av god metodisk kvalitet, mens 27 ble funnet å være av moderat kvalitet. Mange av studiene rapporterte svært upresise effektestimater, noe som kan relateres til usikkerhet knyttet til bruk av lommedybdemålere.

For å vurdere hvor stor tillit man kan ha til kunnskapsgrunnlaget som foreligger for ulike relevante utfallsmål ble datagrunnlaget vurdert ved hjelp av GRADE. GRADE omfatter vurdering av studietype, studiekvalitet, konsistens og direkthet, og skal således være et relativt objektivt kvalitetsmål. Resultatene av graderingen med detaljerte beskrivelser av prosessen er satt opp i egne tabeller (Vedlegg 4).

---

## ANALYSE AV DATA

---

For utfallsmålene tanntap og røntgenologisk beintap ble det identifisert få primærstudier, og resultater for disse utfallsmålene er derfor oppsummert i tekst- eller tabellform. For utfallsmålene lommedybde og klinisk festnivå målt ved hjelp av lommedybdemåler var tilgangen til primærstudier god, og det ble besluttet å sammenfatte resultatene ved å gjennomføre meta-analyser. For sju av de inkluderte studiene måtte standardavviket til endringstallet beregnes matematisk (jf. beskrivelse metodekapittelet) (81-87). Grafisk avlesing av endringstall ble foretatt i fem studier (88-92).

---

## TANNTAP

---

Kun én av de inkluderte primærstudiene inkluderte tanntap som eget utfallsmål (Vedlegg 6; Figur 1). Dette var en norsk kohortstudie som omfattet 100 pasienter (26 røykere og 74 ikke-røykere) og i alt 2436 enkelttenner (93). Pasientene gjennomgikk periodontittbehandling som bestod i at tannlege gjennomførte grundig rens av alle tannoverflater i munnhulen. Kirurgisk behandling ble gitt rundt tenner som ikke viste bedring etter å ha gjennomgått ikke-kirurgisk rens. Etter denne første behandlingsrunden ble pasientene tilbakekalt for kontroll og depurasjon to til fire ganger per år. Total oppfølgingstid varierte fra 9-11 år.

Av de 2436 enkelttennene som inngikk i studien gikk 36 (1,5 %) tapt gjennom de 11 årene studien varte. Ti røykere mistet i alt 15 tenner i løpet av oppfølgingstiden, mens 16 ikke-røykere mistet i alt 21 tenner. Forskjellene mellom røykere som mistet tenner og antall ikke-røykere som mistet tenner var ikke statistisk signifikant (OR 2,27; 95 % KI 0,86 til 5,94). Ved bruk av GRADE ble evidensstyrken for utfallsmålet tanntap funnet å være lav, det vil si at fremtidig forskning med svært stor grad av sannsynlighet vil påvirke og endre dette effektestimater (Vedlegg 5; Tabell 1).

---

## LOMMEDYBDE

---

### **Bedring i lommedybde for røykere og ikke-røykere etter behandling med kirurgiske og/eller ikke-kirurgiske behandlingsteknikker**

*Totalt dokumentasjonsgrunnlag* (Vedlegg 6; Figur 2.1): Totalt sett rapporterte 35 primærstudier hvordan lommedybden endret seg hos henholdsvis røykere og ikke-røykere etter at pasientene hadde mottatt kirurgisk eller ikke-kirurgisk periodontittbehandling. Det totale dokumentasjonsgrunnlaget viste at ikke-røykere utviste en signifikant bedre effekt av periodontittbehandling enn røykere (MD 0,33 mm; 95 % KI 0,22 til 0,43 mm). Gradering viste at vi kan ha moderat tillit til dette effektestimater (Vedlegg 5; Tabell 1). Det vil si at ikke-kirurgisk og/eller kirurgisk periodontal behandling trolig fører til større lommedybdereduksjon hos ikke-røykere enn hos

røykende pasienter, men at fremtidig forskning kan komme til å endre effektestimater.

En spesiell problemstilling ved dette prosjektet er at pasientene ikke kan randomiseres til røyk/ikke-røyk, og det er derfor liten grunn til å anta at et randomisert forsøksdesign skal gi kvalitetsmessig bedre svar på røykeeffektsspørsmål enn gode kohortstudier. Sensitivitetsanalyse ble foretatt ved at alle studier av moderat kvalitet ble fjernet fra analysen, mens studier av god kvalitet ble beholdt. Når data ble analysert på denne måten fremstod sammenhengen mellom røyking og behandlingseffekt som sterkere enn når alle primærstudier ble inkludert i meta-analysene (MD 0,49 mm; 95 % KI 0,32 til 0,66 mm).

*Ikke-kirurgisk behandling* (Vedlegg 6; Figur 2.2): 20 studier innbefattet bare bruk av ikke-kirurgiske behandlingsteknikker, og det samlede effektestimater indikerer at behandlingseffekten er signifikant dårligere for røykere enn for ikke-røykere (MD 0,29 mm; 95 % KI 0,19 til 0,39 mm). Gradering viste at vi kan ha moderat tillit til dette effektestimater (Vedlegg 5; Tabell 2). Det vil si at ikke-kirurgisk periodontal behandling trolig fører til større lommedybdereduksjon hos ikke-røykere enn hos røykende pasienter, men at fremtidig forskning kan komme til å endre effektestimater.

*Kirurgisk behandling* (Vedlegg 6; Figur 2.2): 11 studier innbefattet bare bruk av kirurgiske behandlingsteknikker, og det samlede effektestimater indikerer at behandlingseffekten er signifikant dårligere for røykere enn for ikke-røykere (MD 0,51 mm; 95 % KI 0,08 til 0,93 mm). Gradering viste at vi bør ha lav tillit til dette effektestimater (Vedlegg 5; Tabell 3), hvilket betyr at det er svært sannsynlig at effektestimater vil endres som følge av fremtidig forskning.

Trombelli og medarbeidere har forfattet 5 av de 11 studiene der sammenhengen mellom røyking og effekt av periodontal kirurgi er undersøkt (94-98). Arbeid utført av denne gruppen tillegges dermed stor vekt i det totale effektestimater, men de fem publikasjonene later til å bygge på ulike pasientgrunnlag.

## **Undergruppeanalyser**

*Lommedybde målt ved behandlingsstart* (Vedlegg 6; Figur 2.3): De ulike primærstudiene hadde ulike rapporteringsrutiner for lommedybdemål. Noen forfattere velger å rapportere gjennomsnittlig reduksjon i lommedybde for tenner som i utgangspunktet kjennetegnes av varierende lommedybder (såkalte full-mouth målinger). Andre forfattere benytter rapporterer bare endring i lommedybde for tenner som i utgangspunktet hadde lommedybder over en viss terskelverdi. Ulike rapporteringsstrategier kan sees i sammenheng med resultatmessig heterogenitet. For å undersøke denne sammenhengen ble det foretatt subgruppeanalyser der primærstudiene ble delt inn etter hvilken lommedybde tennene hadde ved behandlingsstart. Studiene ble delt inn i 3 grupper: 1: Studier der gjennomsnittlig lommedybde ved behandlingsstart var < 5 mm. 2: Studier der gjennomsnittlig lommedybde ved behandlingsstart var 5 til 7 mm. 3: Studier der gjennomsnittlig lommedybde ved behandlings-

start var >7 mm. Betydningen av pasientens røykevaner var mest tydelig dersom lommedybden i utgangspunktet var stor (> 7 mm) (MD 0,87; 95 % KI 0,49 til 1,24). Røykere hadde også dårligere effekt av behandling dersom gjennomsnittlig lommedybden i utgangspunktet var mellom 5 og 7 mm (MD 0,39; 95 % KI 0,25 til 0,53). Dersom lommedybdene i utgangspunktet var små var forskjellen i behandlingseffekt mellom røykere og ikke-røykere noe mindre, men fortsatt signifikant (MD 0,19; 95 % KI 0,06 til 0,31).

*Oppfølgingstid* (Vedlegg 6; Figur 2.4): Oppfølgingstiden mellom de ulike primærstudiene varierer fra uker til år, og siden forskjeller i behandlingseffekt kan bli mer eller mindre tydelig over tid kan det være nyttig å sortere datamaterialet etter studienes respektive oppfølgingstider. Studiene ble delt inn etter tre kategorier: 1: Studier med oppfølgingstid på mindre enn 6 måneder. 2: Studier med oppfølgingstid på seks måneder til ett år. 3: Studier med mer enn ett års oppfølging. Analysene viser at røyking kan settes i sammenheng med redusert behandlingseffekt uansett om utfall måles 0 til 6 måneder etter behandling (MD 0,30; 95 % KI 0,18 til 0,42) eller 6 til 12 måneder etter behandling (MD 0,33; 95 % KI 0,08 til 0,58). For studier med oppfølgingstid lenger enn ett år er ikke forskjellen mellom røykergrupperingen og ikke-røykergrupperingen signifikant (MD 0,19; 95 % KI -0,13 til 0,51), men her bør det nevnes at studien til Silva et al (99) bidrar til at effektestimatet reduseres. I studien til Silva et al. var lommedybdene svært små ved studiens oppstart (~1 mm). Videre hadde røykerne noe dypere periodontale lommer enn ikke-røykerne ved studiens start (1,2 mm vs. 0,8 mm). Hvis studien til Silva holdes utenfor blir effektestimatet klart signifikant (MD 0,37; 95 % KI 0,20 til 0,54).

*Grad av røykeeksponering* (Vedlegg 6; Figur 2.5): Det ble gjort forsøk på å stratifisere tilgjengelige primærstudier med tanke på de individuelle studienes definisjon av røyker / ikke-røyker og eksrøyker. De aller fleste studiene var preget av særdeles vag definisjon av de ulike gruppene, og kriteriene varierte mye mellom de ulike studiene. Vi identifiserte studiene som kunne vise til entydig definisjon av ikke-røykergruppen samtidig som konsumet til røykerne var tallfestet. For studier der definisjonskriteriene for en røyker var strenge, tenderte røykingens negative effekt på lommedybde til å være mer tydelig (MD 0,43; 95 % KI 0,18 til 0,68) enn for studier der røykedefinisjonen var mild (MD 0,22; 95 % KI 0,07 til 0,36).

*Eksrøykere versus pasienter som aldri har røkt* (Vedlegg 6; Figur 2.6): Et lite antall studier rapporterte resultater separat for eksrøykere og personer som aldri hadde røkt. Dette muliggjorde subgruppeanalyse som sammenlignet effekten av behandling for disse to grupperingene. Det var ikke mulig å påvise noen forskjell i behandlingseffekt mellom eksrøykere og pasienter som aldri hadde røkt (MD 0,06; 95 % KI -0,06 til 0,17). Gradering viste at vi bør ha lav tillit til dette effektestimatet (Vedlegg 5; Tabell 4), hvilket betyr at det er svært sannsynlig at effektestimatet vil endres som følge av fremtidig forskning.

---

## FESTETAP

---

Festetap målt med lommedybdemåler er, som tidligere beskrevet, nært beslektet med lommedybdemålinger. Reduksjon i lommedybbe kan teoretisk sett forekomme selv ved økt festetap. Meta-analyser gjort for å undersøke sammenhengen mellom pasientenes røykevaner og endring i lommedybbe etter behandling, er gjentatt for festetap. Resultatene av disse analysene refereres kortfattet i det følgende:

### **Reduksjon i festetap for røykere og ikke-røykere**

*Samlet dokumentasjonsgrunnlag* (Vedlegg 6; Figur 3.1): I alt 32 enkeltstudier rapporterte endring i festenivå etter kirurgisk og/eller ikke-kirurgisk behandling av periodontitt. Den totale dokumentasjonen baserer seg på data fra i alt 1585 pasienter, og viser at ikke-røykere utviser signifikant bedre effekt av behandling enn røykere (MD 0,30 mm; 95 % KI 0,19 til 0,41 mm). Gradering viste at vi kan ha moderat tillit til dette effektestimatet (Vedlegg 5; Tabell 1). Det vil si at ikke-kirurgisk og/eller kirurgisk periodontal behandling trolig fører til større forbedring i klinisk festenivå hos ikke-røykere enn hos røykende pasienter, men at fremtidig forskning kan komme til å endre effektestimatet.

Sammenhengen mellom røykeeksponering og redusert behandlingseffekt var tydelig også dersom resultater fra studier med randomisert design ble analysert for seg (MD 0,32 mm; 95 % KI 0,13 til 0,50 mm), og dersom enkeltstudier av god kvalitet ble samlet (MD 0,37 mm; 95 % KI 0,19 til 0,55 mm).

*Ikke-kirurgisk behandling* (Vedlegg 6; Figur 3.2): Ved å se på pasienter som utelukkende hadde blitt behandlet med ikke-kirurgiske behandlingsmetoder var det mulig å påvise at røykere hadde signifikant dårligere effekt av behandling enn ikke-røykere (MD 0,14 mm; 95 % KI 0,04 til 0,24 mm). Gradering viste at vi kan ha moderat tillit til dette effektestimatet (Vedlegg 5; Tabell 2). Det vil si at ikke-kirurgisk periodontal behandling trolig fører til større forbedring i klinisk festenivå hos ikke-røykere enn hos røykende pasienter, men at fremtidig forskning kan komme til å endre effektestimatet.

*Kirurgisk behandling* (Vedlegg 6; Figur 3.2): Ved kirurgisk behandling er sammenhengen mellom røykeeksponering og festenivå tydeligere enn ved ikke-kirurgisk behandling (MD 0,75 mm; 95 % KI 0,37 til 1,13 mm). Gradering viste at vi bør ha lav tillit til dette effektestimatet (Vedlegg 5; Tabell 3), hvilket betyr at effektestimatet med stor grad av sannsynlighet vil endres som følge av fremtidig forskning.

## **Undergruppeanalyser**

*Lommedybde målt ved behandlingsstart* (Vedlegg 6; Figur 3.3): Når studiene deles inn i undergrupper etter hvor dype lommedybdene var ved baseline viser det seg at det er en sammenheng mellom røyking og redusert behandlingseffekt på klinisk festnivå. Dette gjelder både dersom gjennomsnittlig lommedybde ved behandlingsstart er mindre enn 5 mm (MD 0,22 mm; 95 % KI 0,10 til 0,35 mm), dersom gjennomsnittlig lommedybde ved behandlingsstart er mellom 5 og 7 mm (MD 0,37 mm; 95 % KI 0,20 til 0,54 mm) og dersom gjennomsnittlig lommedybde ved behandlingsstart er større enn 7 mm (MD 0,75 mm; 95 % KI 0,33 til 1,18 mm).

*Oppfølgingstid* (Vedlegg 6; Figur 3.4): Når studiene deles inn i undergrupper etter hvor lang oppfølgingstid den enkelte studie opererer med så viser resultatene en sammenheng mellom røyking og redusert behandlingseffekt på klinisk festnivå. Dette gjelder både for oppfølgingstider mindre enn 6 måneder (MD 0,23 mm; 95 % KI 0,13 til 0,34 mm), for oppfølgingstider mellom 6 og 12 måneder (MD 0,27 mm; 95 % KI 0,01 til 0,52 mm) og for studier med oppfølgingstider lenger enn 12 måneder (MD 0,30 mm; 95 % KI 0,07 til 0,53 mm).

*Grad av røykeeksponering* (Vedlegg 6; Figur 3.5): Studiene ble også delt inn i undergrupper basert på hvor strenge røykedefinisjonskriterier som ble benyttet i de enkelte studiene. Studier som opererte med strenge krav for å definere en pasient som en røyker (>10 sigaretter per dag) viste tydeligere sammenheng mellom røyk og redusert behandlingseffekt (MD 0,51 mm; 95 % KI 0,17 til 0,85 mm) enn studier som opererte med mindre strenge røykedefinisjoner (>1 sigarett per dag) (MD 0,13 mm; 95 % KI 0,03 til 0,23 mm).

*Eksrøykere versus pasienter som aldri har røkt* (Vedlegg 6; Figur 3.6): Det var ikke mulig å påvise noen forskjell mellom selverklærte eksrøykere og personer som aldri hadde røkt når det gjaldt behandlingens evne til å øke det kliniske festnivået (MD 0,11 mm; 95 % KI -0,10 til 0,32 mm). Gradering viste at vi bør ha lav tillit til dette effektestimatet (Vedlegg 5; Tabell 4), hvilket betyr at det er svært sannsynlig at effektestimatet vil endres som følge av fremtidig forskning.



## BEINTAP MÅLT RØNTGENOLOGISK

Seks enkeltstudier rapporterte hvordan radiografiske mål endret seg for henholdsvis røykere og ikke-røykere etter behandling (100-105) (Tabell 2). To av studiene hadde oppfølgingstid på mindre enn ett år (106;107), mens de fire andre studiene hadde inntil fem års oppfølgingstid. I to av studiene ble det utelukkende benyttet ikke-kirurgiske prosedyrer (108;109). De ulike studiene preges imidlertid av stor heterogenitet når det gjelder hvilke utfallsmål som er rapportert og hvordan rapporteringen er utført.

Selv om flere av studiene tenderer mot å vise fordelaktige målinger for ikke-røykere har ikke noen av studiene klart å påvise en statistisk signifikant sammenheng mellom pasientenes røykevaner og endring i røntgenologiske beinnivå etter behandling.

*Tabell 2:* Oversikt over studier og resultater som omfatter røntgenologiske målinger av gjennomsnittlig festetap før og etter behandling for røykere og ikke-røykere.

Førsteforfatter	Mål	Gruppe	N	Mean (SD)
Bostrøm (110)	Beinhøyde målt i % av rotlengden	Røykere	20	1,7 <sup>¶</sup> % (6,8)
		Ikke-røykere	37	5,7 <sup>¶</sup> % (8,0)
Luepke (111)	Beinhøyde målt fra emaljesementgrense til kjevekam	Røykere	7	-0,3 <sup>¶</sup> mm (1,1)
		Ikke-røykere	7	0,0 <sup>¶</sup> mm (1,1)
Machtei (112)	Beinhøyde målt fra emaljesementgrense til kjevekam	Røykere	48	-0,2 <sup>¶</sup> mm (0,3)
		Ikke-røykere	60	0,0 <sup>¶</sup> mm (0,2)
Papanto. (113)	Forandring i radiologisk festetap	Røykere	14	0,22 <sup>¶</sup> mm (0,19)
		Ikke-røykere	15	0,36 <sup>¶</sup> mm (0,34)
Soder (114)	Prosentandel med gjenværende ben	Røykere	18	BL <sup>¶</sup> : 75,9 % (7,8) Post <sup>¶</sup> : 74,8 % (10,8)
		Ikke-røykere	10	BL <sup>¶</sup> : 81,1 % (2,8) Post <sup>¶</sup> : 82,8 % (2,4)
Trombelli (115)	Radiografisk defekttybde	Røykere	11	-3,5 <sup>¶</sup> med mer (1,4)
		Ikke-røykere	24	-4,1 <sup>¶</sup> med mer (2,0)

<sup>¶</sup>Endringstall, det vil si endring fra baseline. <sup>¶¶</sup>Måling foretatt umiddelbart før behandlingsstart. <sup>¶¶¶</sup>Måling foretatt 5 år etter behandlingsstart

---

## POST HOC ANALYSER

---

Så lenge datagrunnlaget består av ubehandlede kontrollgrupper i tillegg til behandlede grupper vil det være mulig å skille mellom forskjeller i naturlig forløp og forskjeller i behandlingsrespons så lenge. I arbeidet med denne systematiske oversikten ble det ikke identifisert noen studier som rapporterte sykdomsprogresjon for ubehandlede kontrollgrupper. For å undersøke om mangelen på kontrollerte studier kan ha betydning for resultatfortolkningen ble det gjennomført post hoc (ikke forhåndsplanlagte) analyser.

Sju av de inkluderte studiene var RCT'er der kontrollgruppen bestod av pasienter (røykere og ikke-røykere) som mottok ordinær depurasjon, mens pasientene i intervensjonsgruppen fikk antibiotika i tillegg til ordinær depurasjon (116-122). Resultatene fra disse RCT'ene ble analysert på to ulike måter:

1. Effekt av antibiotika ble først undersøkt ved å sammenligne utfall i kontrollgruppe mot utfall i antibiotikumgruppe. Analysene ble gjennomført separat for henholdsvis røykere (Vedlegg 6, figur 4.1.1) og ikke-røykere (Vedlegg 6, figur 4.1.2), og viste at antibiotika hadde statistisk signifikant positiv effekt for røykere. Ikke-røykere utviste derimot ingen statistisk signifikant effekt av antibiotika.
2. Den andre analysen ble gjennomført som om vi ikke hadde tilgang til kontrollgrupperesultat, altså ved at endring i lommedybde for antibiotikumsbehandlede ikke-røykere ble sammenlignet med endring i lommedybde for antibiotikumsbehandlede røykere (Vedlegg 7, figur 4.2). Ved å analysere dataene på denne måten ser det ut til å være en statistisk ikke-signifikant trend ( $p=0,10$ ) mot at ikke-røykere utviser bedre effekt av antibiotika enn røykere.

De overnevnte analysene baserer seg på tilfeldig artikler, og kan ikke brukes som grunnlag for å vurdere hvorvidt antibiotika bør inngå som en del av periodontal behandling. Analyseresultatene demonstrerer imidlertid at mangel på studier med kontrollgrupper er en svakhet som gjør at man må være varsom med å trekke konklusjoner rundt sammenhengen mellom røykevaner, ulike naturlige forløp og forskjeller i ren behandlingsrespons.

---

# Diskusjon

Vi har oppsummert 38 artikler som rapporterte hvordan henholdsvis røykere og ikke-røykere responderer på ulike former for periodontittbehandling. Totalt sett tenderte 34 av de 38 studiene mot å vise fordelaktig behandlingseffekt hos ikke-røykere sammenlignet med røykere, og hovedfunnene kan oppsummeres i fire punkt:

1. Pasienter som røyker tenderer mot å ha økt risiko for tanntap mens de er under periodontittbehandling, men dette utfallsmålet ble bare rapportert i én studie og presisjonen var for liten til å kunne påvise signifikante forskjeller.
2. Når post-terapeutisk endring i lommedybde og festetap målt med lommedybdemåler benyttes som utfallsmål ser det ut til at ikke-røykende pasienter klarer seg bedre enn røykere. Forskjellene mellom de to gruppene er størst når de periodontale lommene er dype ( $\geq 7$  mm) før behandlingsstart.
3. Det var ikke mulig å påvise forskjeller i behandlingseffekt mellom pasienter som hadde røkt tidligere, men sluttet, og pasienter som aldri hadde røkt.
4. Alle studier som rapporterte røntgenologisk festetap tenderte mot å vise en mer fordelaktig postterapeutisk utvikling blant ikke-røykere, men forskjellene var ikke statistisk signifikante i noen av studiene.

Resultatene fra de enkelte primærstudiene viste seg å være svært heterogene, noe som tyder på at forskjellene i behandlingseffekt mellom røykende og ikke-røykende periodontittpasienter avhenger av flere ytre faktorer. Meta-analysene som er rapportert i denne systematiske oversikten peker på flere viktige kilder til heterogenitet, blant annet ulike røykerdefinisjonskriterier, behandlingsprosedyrer og lommedybde målt ved behandlingsstart. Flere andre faktorer har antakelig også bidratt til heterogenitet i de rapporterte resultatene. For eksempel er inklusjonskriteriene i inkluderte primærstudier generelt sett svært vide, både når det gjelder kjønns- og alderssammensetning og i det faktum at pasientene som inkluderes har svært forskjellig utgangspunkt (prognoser). På den ene siden kan slike brede inklusjonskriterier sees som en faktor som øker generaliserbarheten til resultatene, men samtidig vil brede inklusjonskriterier bidra til redusert presisjon i det totale effektestimateret.

Måleusikkerheten knyttet til estimering av lommedybde og festetap ved hjelp av lommedybdemåler må nevnes spesielt. Lommedybdemåleren er et relativt grovkalibret instrument med måleusikkerhet på om lag  $\pm 1$  mm. Denne usikkerheten er svært stor når man tar i betraktning at forskjellene i lommedybdeforbedring mellom røykere og ikke-røykere er mindre enn 1 mm i de fleste studiene. Usikre lommedybdemål øker standardavvikene til utfallsmålene i de inkluderte studiene, og er antakelig en av de viktigste kilder til heterogenitet og redusert presisjon i det totale effekt-

estimatet. For å kunne oppnå mer nøyaktige mål på forskjeller i behandlingseffekt ville det derfor vært nyttig å identifisere utfallsmål som lot seg måle med større grad av nøyaktighet enn hva som er tilfelle for lommedybde og klinisk festnivå. Utvikling av teknologier for innsamling av standardiserte røntgenbilder er eksempel på én metode som kan vise seg å bli nyttig i denne sammenheng.

---

## KONFUNDERENDE EFFEKTER OG BIAS

---

Ved fortolkning av resultatene som rapporteres i denne systematiske oversikten er det viktig å være klar over at det ikke er mulig å lage fullgode randomiserte studier for denne type problemstillinger, og at kunnskapsgrunnlaget dermed baserer seg på studier med observasjonsdesign. Når man støtter seg til observasjonelle studier øker risikoen for at det endelige resultatet påvirkes av konfunderende faktorer. Sammenhengen som observeres mellom røyk og ikke-røykgrupperingene i denne systematiske oversikten skyldes derfor ikke nødvendigvis røykingen alene, men kan også reflektere at røykere har en annen livsstil enn ikke-røykere (ulike kostholdsvaner, ulikheter i personlig munnhygiene el. l.). Det finnes imidlertid vitenskapelige holdpunkter for å anta at røyking i seg selv forårsaker fysiologiske endringer i munnhulen som kan forklare ulik effekt av periodontittbehandling hos henholdsvis røykere og ikke-røykere. Én potensiell forklaring er at røyking etterlater kjemiske substanser i munnhulen som påvirker periodontale ligamentcellers proliferasjon, festeevne og kjemotakse (123;124). Ulik tilheling blant røykere og ikke-røykere kan også tilskrives røykingens negative innvirkning på sirkulasjon i tannkjøttets blodkar (2).

Røykingens fysiologiske og immunologiske virkningsmekanismer øker røykerens risiko for å utvikle periodontal sykdom og kan muligens påvirke det naturlige sykdomsforløpet (2). I arbeidet med denne kunnskapsoppsummeringen ble det ikke identifisert studier som rapporterte hvordan sykdom utviklet seg i ubehandlede kontrollgrupper av røykere og ikke-røykere. Sammenligning av røykere og ikke-røykere som mottok behandling med depurasjon versus depurasjon + antibiotika kan imidlertid tyde på at forskjellene i naturlig forløp mellom røykere og ikke-røykere er store sammenlignet med faktiske forskjeller i behandlingsrespons. Overførbarheten av disse analyseresultatene (effekt av antibiotika) til vår situasjon (effekt av depurasjon eller kirurgisk behandling) kan selvfølgelig diskuteres, men demonstrerer at kunnskapsgrunnlaget kjennetegnes av metodiske svakheter som må bli tatt hensyn til ved fortolkning av resultatene. Hovedkonklusjonen om at ikke-røykere generelt sett klarer seg bedre etter behandling enn røykere gjelder fortsatt, men basert på det eksisterende datamaterialet er det ikke mulig å avgjøre om forskjellene skyldes reelle forskjeller i behandlingsrespons eller om forskjellene er et resultat av ulike sykdomsforløp i de to gruppene. Selv om meta-analysene indikerer at ikke-røykerne utviser bedre postterapeutisk prognose enn røykerne kan vi altså ikke utelukke at røykerne relativt sett opplever bedre effekt av periodontal behandling enn ikke-røykere.

Foruten risiko for konfunderende effekter er det verdt å merke seg at mange av primærstudiene som er inkludert i denne systematiske oversikten ikke har hatt måling av røykeeffekt som primærutfall. Studiene er i utgangspunktet gjennomført for å undersøke andre sammenhenger enn røyking. Det kan være vanskelig å vite hvorvidt forfatterne har planlagt å gjennomføre analyser som baserer seg på pasientenes røykevaner, eller om analysene inkluderes i studien fordi de viser seg å gi statistisk signifikante resultat. Det foreligger derfor en viss fare for publikasjonsskjevheter, det vil si at resultat som viser sammenheng mellom røyk og behandlingseffekt kan være selektivt rapportert, mens resultater forblir upublisert dersom det ikke er mulig å påvise en sammenheng mellom røykevaner og behandlingseffekt.

---

## **SLUTTVURDERINGER**

---

Denne systematiske oversikten er rettet inn mot å beskrive om og hvordan effekten av ulike behandlingsstrategier varierer mellom røykere og ikke-røykere. En lang rekke ulike behandlingsstrategier er benyttet i de inkluderte primærstudiene. Det er ikke gjort forsøk på å evaluere hvilke typer aktiv behandling (for eksempel SRP, GTR, FDS eller antibiotika) og hvilke vedlikeholdsstrategier som er mest effektive. Effektforskjell mellom ulike intervensjoner er i seg selv en interessant problemstilling, men for å besvare denne type spørsmål ville man måtte velge andre strategier for litteratursøk og andre inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Tanntap er det viktigste av utfallsmålene som ble vurdert i denne systematiske oversikten. Forskjeller i tanntap mellom røykere og ikke-røykere som gjennomgår systematisk periodontittbehandling ville klinisk sett vært svært interessante, men det underliggende kunnskapsgrunnet for dette utfallsmålet var dessverre så begrenset at man ikke kan ha tillit til det totale effektestimateret.

For utfallsmålene lommedybdereduksjon og forbedret festnivå viser denne systematiske oversikten at ikke-røykere har bedre effekt av periodontittbehandling enn røykere. Forskjellene er statistisk signifikante, men effektforskjellene er i det store og det hele så små at den kliniske signifikansen er meget lav. En interessant observasjon er at forskjellene i behandlingseffekt ser ut til å øke når lommedybdene ved behandlingsstart er store. Man kan derfor ikke utelukke at røykekutt kan bidra til å hindre tap av tenner som i utgangspunktet har dårlig prognose.

---

# Konklusjon

Pasienter som røyker tenderer mot å ha økt risiko for tanntap på tross av at de er under systematisk behandling for periodontitt. Tanntap ble imidlertid bare rapportert i én studie, og presisjonen var for liten til å kunne påvise signifikante forskjeller mellom de to røykegrupperingene.

Meta-analyser av et trettitalls enkeltstudier indikerer at når postterapeutisk endring i lommedybde og festetap måles med lommedybdemåler så ser det ut til at ikke-røykende pasienter klarer seg bedre enn røykere. Forskjellene mellom de to gruppene er størst når de periodontale lommene er dype ( $\geq 7$  mm) før behandlingsstart. Det er ikke mulig å avgjøre hvorvidt disse forskjellene skyldes behandlingsrespons alene, eller om forskjellene reflekterer ulikheter i naturlig sykdomsforløp mellom de to grupperingene.

Det var ikke mulig å påvise forskjeller i behandlingseffekt mellom pasienter som sluttet å røyke minst 6 måneder før behandling og pasienter som aldri hadde røkt.

Få studier rapporterte endring i røntgenologisk festetap som utfallsmål. Alle studier som rapporterte dette utfallsmålet tenderte mot å vise best postterapeutisk utvikling blant ikke-røykere, men forskjellene var ikke statistisk signifikante i noen av studiene

---

## BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

---

Tilgangen til studier som ser på sammenheng mellom røyking og effekt av periodontittbehandling er god, men mange studier er små og kvaliteten varierer. Det vil være nyttig med flere store studier med standardisert behandling. Det vil det være nyttig å gjennomføre grundige doseresponsanalyser, der endring i utfallsmål knyttes direkte opp mot røykekonsumet til den enkelte pasient. Videre er det ønskelig at nye studier tilstreber å kartlegge og korrigere for mulige samspilleffekter. Røykende og ikke-røykende pasienter som gjennomgår periodontittbehandling er såpass hyppig forekommende at det bør være mulig å rekruttere pasienter til slike studier.

En svakhet ved det eksisterende datamaterialet er usikkerheten knyttet til måling av lommedybde og klinisk festnivå. Lommedybdemålerens måleusikkerhet ( $\pm 1$  mm) er stor i forhold til effektforskjellen man ønsker å måle. Identifikasjon av utfallsmål som lar seg måle mer presist vil være viktig dersom man ønsker sikrere kunnskap om røykingens innvirkning på effekten av periodontittbehandling.

---

# Referanser

1. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519.
2. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Rökning och ohälsa i munnen. Statens beredning för medicinsk utvärdering 2002.
3. Bergstrom J. Tobaksrökning och kronisk destruktiv periodontalsjukdom. *Tandlaegebladet* 2004;108(10):808-14.
4. Hansen BF. Diagnostikk av periodontale sykdommer. *Tandläkartidningen* 2004;96(1):44-56.
5. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Kronisk parodontit - prevention, diagnostik och behandling. Statens beredning för medicinsk utvärdering 2005.
6. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519.
7. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration; 2008.
8. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 1997;128(5):599-607.
9. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24(5):324-34.
10. Machtei EE, Hausmann E, Schmidt M, Grossi SG, Dunford R, Schifferle R, et al. Radiographic and clinical responses to periodontal therapy. *J Periodontol* 1998;69(5):590-5.
11. Preber H, Bergstrom J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1986;13(4):319-23.
12. Christan C, Dietrich T, Hagewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002;29(3):201-6.
13. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2005;32(2):200-6.
14. Gleissner C, Springborn I, Willershausen B. Effect of periodontal therapy on sulcular sulphide level a longitudinal study. *Eur J Med Res* 2003;8(1):33-46.
15. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 1997;128(5):599-607.

16. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24(5):324-34.
17. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, et al. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006;33(9):671-6.
18. Jin L, Wong KY, Leung WK, Corbet EF. Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis. *J Clin Dent* 2000;11(2):35-41.
19. Machtei EE, Hausmann E, Schmidt M, Grossi SG, Dunford R, Schifferle R, et al. Radiographic and clinical responses to periodontal therapy. *J Periodontol* 1998;69(5):590-5.
20. Martins AG, Andia DC, Sallum AW, Sallum EA, Casati MZ, Nociti Junior FH. Smoking may affect root coverage outcome: a prospective clinical study in humans. *J Periodontol* 2004;75(4):586-91.
21. Preber H, Bergstrom J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1986;13(4):319-23.
22. Preber H, Linder L, Bergstrom J. Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1995;22(12):946-52.
23. Pucher JJ, Shibley O, Dentino AR, Ciancio SG. Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 1997;68(9):851-6.
24. Renvert S, Dahlen G, Wikstrom M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1998;25(2):153-7.
25. Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK, Trombelli L. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol* 2001;72(1):43-9.
26. Silva CO, de Lima AF, Sallum AW, Tatakis DN. Coronally positioned flap for root coverage in smokers and non-smokers: stability of outcomes between 6 months and 2 years. *J Periodontol* 2007;78(9):1702-7.
27. Slotte C, Asklov B, Lundgren D. Surgical guided tissue regeneration treatment of advanced periodontal defects: a 5-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 2007;34(11):977-84.
28. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(5):433-9.
29. Trombelli L, Cho KS, Kim CK, Scapoli C, Scabbia A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2003;30(1):81-7.
30. Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.
31. Fardal O, Johannessen AC, Linden GJ. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):550-5.



32. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol* 2004;75(6):839-43.
33. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2004;31(11):945-50.
34. Trombelli L, Scabbia A. Healing response of gingival recession defects following guided tissue regeneration procedures in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1997;24(8):529-33.
35. Trombelli L, Kim CK, Zimmerman GJ, Wikesjo UM. Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):366-71.
36. Van d, V, Varoufaki A, Hutter JW, Xu L, Timmerman MF, Van Winkelhoff AJ, et al. Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol* 2003;30(7):603-10.
37. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004;32(7):511-20.
38. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol* 2001;72(11):1535-44.
39. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994;21(2):91-7.
40. Renvert S, Dahlen G, Wikstrom M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1998;25(2):153-7.
41. Rosing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 2005;76(1):129-33.
42. Ryder MI, Pons B, Adams D, Beiswanger B, Blanco V, Bogle G, et al. Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 1999;26(10):683-91.
43. Christan C, Dietrich T, Hagewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002;29(3):201-6.
44. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2005;32(2):200-6.
45. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, et al. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006;33(9):671-6.
46. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol* 1999;70(6):632-45.

47. Christan C, Dietrich T, Hagewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002;29(3):201-6.
48. Fardal O, Johannessen AC, Linden GJ. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):550-5.
49. Gleissner C, Springborn I, Willershausen B. Effect of periodontal therapy on sulcular sulphide level a longitudinal study. *Eur J Med Res* 2003;8(1):33-46.
50. Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):440-6.
51. Machtei EE, Hausmann E, Schmidt M, Grossi SG, Dunford R, Schifferle R, et al. Radiographic and clinical responses to periodontal therapy. *J Periodontol* 1998;69(5):590-5.
52. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers.[see comment]. *J Clin Periodontol* 1999;26(3):158-63.
53. Pucher JJ, Shibley O, Dentino AR, Ciancio SG. Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 1997;68(9):851-6.
54. Rosing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 2005;76(1):129-33.
55. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32(9):973-83.
56. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2005;32(2):200-6.
57. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol* 2004;75(6):839-43.
58. Renvert S, Dahlen G, Wikstrom M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1998;25(2):153-7.
59. Slotte C, Asklow B, Lundgren D. Surgical guided tissue regeneration treatment of advanced periodontal defects: a 5-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 2007;34(11):977-84.
60. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999;70(7):761-71.
61. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2004;31(11):945-50.

62. Tomasi C, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* 2004;31(8):589-95.
63. Trombelli L, Kim CK, Zimmerman GJ, Wikesjo UM. Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):366-71.
64. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(5):433-9.
65. Trombelli L, Cho KS, Kim CK, Scapoli C, Scabbia A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2003;30(1):81-7.
66. Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.
67. Preber H, Bergstrom J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1986;13(4):319-23.
68. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994;21(2):91-7.
69. Fardal O, Johannessen AC, Linden GJ. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):550-5.
70. Gleissner C, Springborn I, Willershausen B. Effect of periodontal therapy on sulcular sulphide level a longitudinal study. *Eur J Med Res* 2003;8(1):33-46.
71. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004;32(7):511-20.
72. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol* 2004;75(6):839-43.
73. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999;70(7):761-71.
74. Van d, V, Varoufaki A, Hutter JW, Xu L, Timmerman MF, Van Winkelhoff AJ, et al. Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol* 2003;30(7):603-10.
75. Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.
76. Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):440-6.
77. Machtei EE, Hausmann E, Schmidt M, Grossi SG, Dunford R, Schifferle R, et al. Radiographic and clinical responses to periodontal therapy. *J Periodontol* 1998;69(5):590-5.

78. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol* 2004;75(6):839-43.
79. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999;70(7):761-71.
80. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(5):433-9.
81. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004;32(7):511-20.
82. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24(5):324-34.
83. Martins AG, Andia DC, Sallum AW, Sallum EA, Casati MZ, Nociti Junior FH. Smoking may affect root coverage outcome: a prospective clinical study in humans. *J Periodontol* 2004;75(4):586-91.
84. Pucher JJ, Shibley O, Dentino AR, Ciancio SG. Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 1997;68(9):851-6.
85. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van d, V, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001;28(4):296-305.
86. Rosing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 2005;76(1):129-33.
87. Silva CO, de Lima AF, Sallum AW, Tatakis DN. Coronally positioned flap for root coverage in smokers and non-smokers: stability of outcomes between 6 months and 2 years. *J Periodontol* 2007;78(9):1702-7.
88. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994;21(2):91-7.
89. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, Otomo-Corgel J, Bland PS, Doherty F, et al. Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J Periodontol* 2007;78(9):1741-50.
90. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24(5):324-34.
91. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol* 1999;70(6):632-45.
92. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van d, V, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001;28(4):296-305.

93. Fardal O, Johannessen AC, Linden GJ. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):550-5.
94. Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK, Trombelli L. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol* 2001;72(1):43-9.
95. Trombelli L, Scabbia A. Healing response of gingival recession defects following guided tissue regeneration procedures in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1997;24(8):529-33.
96. Trombelli L, Kim CK, Zimmerman GJ, Wikesjo UM. Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):366-71.
97. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(5):433-9.
98. Trombelli L, Cho KS, Kim CK, Scapoli C, Scabbia A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2003;30(1):81-7.
99. Silva CO, de Lima AF, Sallum AW, Tatakis DN. Coronally positioned flap for root coverage in smokers and non-smokers: stability of outcomes between 6 months and 2 years. *J Periodontol* 2007;78(9):1702-7.
100. Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.
101. Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):440-6.
102. Machtei EE, Hausmann E, Schmidt M, Grossi SG, Dunford R, Schifferle R, et al. Radiographic and clinical responses to periodontal therapy. *J Periodontol* 1998;69(5):590-5.
103. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol* 2004;75(6):839-43.
104. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999;70(7):761-71.
105. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(5):433-9.
106. Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):440-6.
107. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(5):433-9.

108. Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):440-6.
109. Machtei EE, Hausmann E, Schmidt M, Grossi SG, Dunford R, Schifferle R, et al. Radiographic and clinical responses to periodontal therapy. *J Periodontol* 1998;69(5):590-5.
110. Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.
111. Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):440-6.
112. Machtei EE, Hausmann E, Schmidt M, Grossi SG, Dunford R, Schifferle R, et al. Radiographic and clinical responses to periodontal therapy. *J Periodontol* 1998;69(5):590-5.
113. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol* 2004;75(6):839-43.
114. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999;70(7):761-71.
115. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(5):433-9.
116. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, Otomo-Corgel J, Bland PS, Doherty F, et al. Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J Periodontol* 2007;78(9):1741-50.
117. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers.[see comment]. *J Clin Periodontol* 1999;26(3):158-63.
118. Ryder MI, Pons B, Adams D, Beiswanger B, Blanco V, Bogle G, et al. Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 1999;26(10):683-91.
119. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999;70(7):761-71.
120. Tomasi C, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* 2004;31(8):589-95.
121. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol* 2001;72(11):1535-44.
122. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van d, V, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001;28(4):296-305.

123. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol* 1999;26(1):49-55.
124. Cattaneo V, Cetta G, Rota C, Vezzoni F, Rota MT, Gallanti A, et al. Volatile components of cigarette smoke: Effect of acrolein and acetaldehyde on human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 2000;71(3):425-32.
125. Amarante ES, Leknes KN, Skavland J, Lie T. Coronally positioned flap procedures with or without a bioabsorbable membrane in the treatment of human gingival recession. *J Periodontol* 2000;71(6):989-98.
126. Eickholz P, Kim TS, Burklin T, Schacher B, Renggli HH, Schaecken MT, et al. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. *J Clin Periodontol* 2002;29(2):108-17.
127. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004;31(2):99-104.
128. Fisher S, Kells L, Picard JP, Gelskey SC, Singer DL, Lix L, et al. Progression of periodontal disease in a maintenance population of smokers and non-smokers: a 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 2008;79(3):461-8.
129. Harrel SK, Nunn ME. Longitudinal comparison of the periodontal status of patients with moderate to severe periodontal disease receiving no treatment, non-surgical treatment, and surgical treatment utilizing individual sites for analysis. *J Periodontol* 2001;72(11):1509-19.
130. Hoffmann T, Richter S, Meyle J, Gonzales JR, Heinz B, Arjomand M, et al. A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part III: patient factors and treatment outcome. *J Clin Periodontol* 2006;33(8):575-83.
131. Jeffcoat MK, Palcanis KG, Weatherford TW, Reese M, Geurs NC, Flashner M. Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. *J Periodontol* 2000;71(2):256-62.
132. Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD, Kalkwarf KL. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J Periodontol* 1996;67(7):675-81.
133. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994;21(2):91-7.
134. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: II. Incidence of sites breaking down. *J Periodontol* 1996;67(2):103-8.
135. Kamma JJ, Baehni PC. Five-year maintenance follow-up of early-onset periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2003;30(6):562-72.
136. Kim TS, Schenk A, Lungeanu D, Reitmeir P, Eickholz P. Nonsurgical and surgical periodontal therapy in single-rooted teeth. *Clin Oral Investig* 2007;11(4):391-9.
137. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol* 1997;68(5):467-72.

138. König J, Plagmann HC, Ruhling A, Kocher T. Tooth loss and pocket probing depths in compliant periodontally treated patients: a retrospective analysis. *J Clin Periodontol* 2002;29(12):1092-100.
139. Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. GCF MMP-8 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following scaling and root planing accompanied by systemic use of flurbiprofen. *J Periodontol* 2007;78(10):1954-61.
140. Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. Gingival crevicular fluid prostaglandin E(2) and thiobarbituric acid reactive substance levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following phase I periodontal therapy and adjunctive use of flurbiprofen. *J Periodontol* 2007;78(1):104-11.
141. Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. GCF MMP-8 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following scaling and root planing accompanied by systemic use of flurbiprofen. *J Periodontol* 2007;78(10):1954-61.
142. Leknes KN, Amarante ES, Price DE, Boe OE, Skavland RJ, Lie T. Coronally positioned flap procedures with or without a biodegradable membrane in the treatment of human gingival recession. A 6-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 2005;32(5):518-29.
143. Lessem J, Hanlon A. A post-marketing study of 2805 patients treated for periodontal disease with Arestin. *J Int Acad Periodontol* 2004;6(4 Suppl):150-3.
144. Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after five years.[see comment]. *J Am Dent Assoc* 2002;133(3):311-20.
145. Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after 6.4 years. *Gen Dent* 2005;53(4):298-306.
146. Machtei EE, Schmidt M, Hausmann E, Grossi S, Dunford R, Davies G, et al. Outcome variables in periodontal research: means and threshold-based site changes. *J Periodontol* 2000;71(4):555-61.
147. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. II. The effectiveness of clinical parameters in developing an accurate prognosis. *J Periodontol* 1996;67(7):658-65.
148. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 1999;70(1):49-56.
149. Papantonopoulos GH. Smoking influences decision making in periodontal therapy: a retrospective clinical study. *J Periodontol* 1999;70(10):1166-73.
150. Paquette DW, Hanlon A, Lessem J, Williams RC. Clinical relevance of adjunctive minocycline microspheres in patients with chronic periodontitis: secondary analysis of a phase 3 trial. *J Periodontol* 2004;75(4):531-6.
151. Preshaw PM, Hefti AF, Bradshaw MH. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32(6):610-6.



152. Preshaw PM, Lauffart B, Zak E, Jeffcoat MK, Barton I, Heasman PA. Progression and treatment of chronic adult periodontitis. *J Periodontol* 1999;70(10):1209-20.
153. Rieder C, Joss A, Lang NP. Influence of compliance and smoking habits on the outcomes of supportive periodontal therapy (SPT) in a private practice. *Oral health prev* 2004;2(2):89-94.
154. Rosenberg ES, Cutler SA. The effect of cigarette smoking on the long-term success of guided tissue regeneration: a preliminary study. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 1994;12:89-93.
155. Silva CO, Sallum AW, de Lima AF, Tatakis DN. Coronally positioned flap for root coverage: poorer outcomes in smokers. *J Periodontol* 2006;77(1):81-7.
156. Silva CO, de Lima AF, Sallum AW, Tatakis DN. Coronally positioned flap for root coverage in smokers and non-smokers: stability of outcomes between 6 months and 2 years. *J Periodontol* 2007;78(9):1702-7.
157. Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E, Wennstrom JL. Full-mouth ultrasonic debridement and risk of disease recurrence: a 1-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2006;33(9):626-31.
158. Tonetti MS, Muller-Campanile V, Lang NP. Changes in the prevalence of residual pockets and tooth loss in treated periodontal patients during a supportive maintenance care program. *J Clin Periodontol* 1998;25(12):1008-16.
159. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol* 1995;22(3):229-34.
160. Van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001;72(5):666-71.
161. Zuabi O, Machtei EE, Ben Aryeh H, Ardekian L, Peled M, Laufer D. The effect of smoking and periodontal treatment on salivary composition in patients with established periodontitis. *J Periodontol* 1999;70(10):1240-6.
162. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994;21(2):91-7.
163. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32(9):973-83.
164. Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.
165. Christan C, Dietrich T, Hagewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002;29(3):201-6.
166. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2005;32(2):200-6.
167. Fardal O, Johannessen AC, Linden GJ. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):550-5.

168. Gleissner C, Springborn I, Willershausen B. Effect of periodontal therapy on sulcular sulphide level a longitudinal study. *Eur J Med Res* 2003;8(1):33-46.
169. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004;32(7):511-20.
170. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 1997;128(5):599-607.
171. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, Otomo-Corgel J, Bland PS, Doherty F, et al. Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J Periodontol* 2007;78(9):1741-50.
172. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24(5):324-34.
173. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, et al. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006;33(9):671-6.
174. Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):440-6.
175. Machtei EE, Hausmann E, Schmidt M, Grossi SG, Dunford R, Schifferle R, et al. Radiographic and clinical responses to periodontal therapy. *J Periodontol* 1998;69(5):590-5.
176. Martins AG, Andia DC, Sallum AW, Sallum EA, Casati MZ, Nociti Junior FH. Smoking may affect root coverage outcome: a prospective clinical study in humans. *J Periodontol* 2004;75(4):586-91.
177. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol* 1999;70(6):632-45.
178. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers.[see comment]. *J Clin Periodontol* 1999;26(3):158-63.
179. Papantonopoulos GH. Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years. *J Periodontol* 2004;75(6):839-43.
180. Preber H, Bergstrom J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1986;13(4):319-23.
181. Preber H, Linder L, Bergstrom J. Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1995;22(12):946-52.
182. Pucher JJ, Shibley O, Dentino AR, Ciancio SG. Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 1997;68(9):851-6.
183. Renvert S, Dahlen G, Wikstrom M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1998;25(2):153-7.

184. Rosing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 2005;76(1):129-33.
185. Ryder MI, Pons B, Adams D, Beiswanger B, Blanco V, Bogle G, et al. Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 1999;26(10):683-91.
186. Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK, Trombelli L. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol* 2001;72(1):43-9.
187. Silva CO, de Lima AF, Sallum AW, Tatakis DN. Coronally positioned flap for root coverage in smokers and non-smokers: stability of outcomes between 6 months and 2 years. *J Periodontol* 2007;78(9):1702-7.
188. Slotte C, Asklow B, Lundgren D. Surgical guided tissue regeneration treatment of advanced periodontal defects: a 5-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 2007;34(11):977-84.
189. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999;70(7):761-71.
190. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2004;31(11):945-50.
191. Tomasi C, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* 2004;31(8):589-95.
192. Trombelli L, Scabbia A. Healing response of gingival recession defects following guided tissue regeneration procedures in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1997;24(8):529-33.
193. Trombelli L, Kim CK, Zimmerman GJ, Wikesjo UM. Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997;24(6):366-71.
194. Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(5):433-9.
195. Trombelli L, Cho KS, Kim CK, Scapoli C, Scabbia A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2003;30(1):81-7.
196. Van d, V, Varoufaki A, Hutter JW, Xu L, Timmerman MF, Van Winkelhoff AJ, et al. Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol* 2003;30(7):603-10.
197. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol* 2001;72(11):1535-44.
198. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van d, V, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001;28(4):296-305.



# Vedlegg

## VEDLEGG 3: FULLSTENDIG SØKESTRATEGI

MEDLINE

1950 to Present

Dato: 26.05.2008

Treff: 517

#	Searches	Results
1	exp Periodontal Diseases/	52577
2	(Periodont\$ or Pericement\$ or Pyorrhoea\$ or Paradont\$).tw.	38965
3	1 or 2	64865
4	exp Smoking/	89545
5	(Smok\$ or non-smok\$ or nonsmok\$ or nicotin\$ or tobacco\$ or cigarette\$).tw.	181831
6	4 or 5	204460
7	exp Periodontics/	17252
8	Surgery, Oral/	5908
9	periodontic\$.tw.	1271
10	Surgical Flaps/	33716
11	flap\$.tw.	39890
12	(scaling\$ or depuration\$).tw.	12566
13	gingivect\$.tw.	349
14	or/7-13	82504
15	3 and 6 and 14	612
16	(7 or 8 or 9 or 12 or 13) and 6	688
17	15 or 16	705
18	exp Cohort Studies/	674208
19	Comparative study/	1403218
20	exp Case Control studies/	391398
21	(cohort\$ or longitudinal\$ or ((follow-up or followup) adj2 stud\$) or (prospective adj2 stud\$) or comparative stud\$ or observational or (retrospective adj2 stud\$) or	496174

	time series or case series or case control or (pretest posttest or pre-test post-test)).tw.	
22	or/18-21	2360282
23	clinical trial.pt.	451369
24	randomized controlled trial.pt.	256632
25	controlled clinical trial.pt.	78452
26	randomized.ti,ab.	178419
27	placebo.ti,ab.	109800
28	dt.fs.	1258525
29	randomly.ti,ab.	121581
30	trial.ti,ab.	213220
31	groups.ti,ab.	867443
32	or/23-31	2388948
33	limit 17 to "reviews (specificity)"	8
34	17 and 22 [Kohorter]	411
35	17 and 32 [RCT]	302
36	33 or 34 or 35	519
37	Animals/	4262655
38	Humans/	10397158
39	37 not 38	3213354
40	36 not 39	514
41	(letter or comment or editorial).pt.	899649
42	40 not 41	514

## EMBASE

1980 to Present

26.05.2008

Treff: 68

#	Searches	Results
1	exp Periodontal Disease/	12280
2	(Periodont\$ or Pericement\$ or Pyorrhea\$ or Paradont\$).tw.	8953
3	1 or 2	15544
4	smoking/ or cigarette smoking/	81512
5	(Smok\$ or non-smok\$ or nonsmok\$ or nicotin\$ or tobacco\$ or cigarette\$).tw.	143856
6	4 or 5	161368
7	dental surgery/ or exp periodontics/	2670
8	exp tissue flap/	23472
9	flap\$.tw.	32764
10	(scaling\$ or depuration\$).tw.	9692
11	gingivect\$.tw.	53
12	periodontic\$.tw.	79
13	or/7-12	49273
14	3 and 6 and 13	85
15	7 or 10 or 11 or 12	12374
16	6 and 15	144
17	14 or 16	153
18	Clinical Trial/	501793
19	Randomized Controlled Trial/	157553
20	Randomization/	25505
21	Double Blind Procedure/	69208
22	Single Blind Procedure/	7535
23	Crossover Procedure/	20249
24	PLACEBO/	113179
25	placebo\$.tw.	105250
26	randomi?ed controlled trial\$.tw.	28705
27	rct.tw.	2260

28	random allocation.tw.	615
29	randomly allocated.tw.	9691
30	allocated randomly.tw.	1320
31	(allocated adj2 random).tw.	552
32	single blind\$.tw.	7140
33	double blind\$.tw.	81912
34	((treble or triple) adj blind\$.tw.	130
35	Prospective study/	74447
36	or/18-35	660281
37	17 and 36	36
38	comparative study/ or cohort analysis/ or pretest posttest control group design/ or pre-test posttest design/	154132
39	follow up/	257201
40	intervention study/ or longitudinal study/ or prospective study/ or retrospective study/ or exp case control study/	196398
41	observational study/	5856
42	time series analysis/	8464
43	(cohort\$ or longitudinal\$ or ((follow-up or followup) adj2 stud\$) or (prospective adj2 stud\$) or comparative stud\$ or observational or (retrospective adj2 stud\$) or time series or case series or case control or (pretest posttest or pre-test post-test)).tw.	425252
44	or/38-43	798897
45	17 and 44	46
46	limit 17 to "reviews (2 or more terms high specificity)"	1
47	37 or 45 or 46	68



ID	Search
#1	<a href="#">MeSH descriptor <b>Periodontal Diseases</b> explode all trees</a>
#2	<a href="#">(Periodont* or Pericement* or Pyorrhea* or Paradont*):ti,ab</a>
#3	<a href="#">(#1 OR #2)</a>
#4	<a href="#">MeSH descriptor <b>Smoking</b>, this term only</a>
#5	<a href="#">(Smok* or non-smok* or nonsmok* or nicotin* or tobacco* or cigarette*):ti,ab</a>
#6	<a href="#">(#4 OR #5)</a>
#7	<a href="#">MeSH descriptor <b>Periodontics</b> explode all trees</a>
#8	<a href="#">MeSH descriptor <b>Surgery, Oral</b> explode all trees</a>
#9	<a href="#">periodontic*:ti,ab</a>
#10	<a href="#">MeSH descriptor <b>Surgical Flaps</b> explode all trees</a>
#11	<a href="#">flap*:ti,ab</a>
#12	<a href="#">(scaling* or depuration*):ti,ab</a>
#13	<a href="#">gingivect*:ti,ab</a>
#14	<a href="#">(#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)</a>
#15	<a href="#">(#7 OR #8 OR #9 OR #12 OR #13)</a>
#16	<a href="#">(#3 AND #6 AND #14)</a>
#17	<a href="#">(#6 AND #15)</a>
#18	<a href="#">(#16 OR #17)</a>

Treff: CRD: 8

	Search	Matching records
1	<a href="#">Periodont* OR Pericement* OR Pyorrhoea* OR Paradont*</a>	87
2	<a href="#">smok* OR non-smok* OR nonsmok*</a>	939
3	<a href="#">smok* OR non-smok* OR nonsmok*</a>	939
4	<a href="#">#1 and #2</a>	8
5	<a href="#">MeSH Periodontal Diseases EXPLODE 1</a>	58
6	<a href="#">smoking</a>	772
7	<a href="#">MeSH Smoking EXPLODE 1</a>	237
8	<a href="#">#1 or #5</a>	96
9	<a href="#">#2 or #7</a>	939
10	<a href="#">#8 and #9</a>	8

#### SVEMED

Sökmängd	Sökvillkor	Antal poster
<a href="#">S1</a>	<i>Explodesökning på Periodontal-Diseases</i>	279
<a href="#">S2</a>	periodont\$	255
<a href="#">S3</a>	parodont\$	256
<a href="#">S4</a>	parodont\$	256
<a href="#">S5</a>	pyrea\$	0
<a href="#">S6</a>	S1 or S2 or S3 or S5	314
<a href="#">S7</a>	<i>Explodesökning på Smoking</i>	970
<a href="#">S8</a>	røyk\$ or ikkerøyk\$ or ikke-røyk\$	0
<a href="#">S9</a>	røyk\$	0
<a href="#">S10</a>	røk\$	63
<a href="#">S11</a>	røyking	0
<a href="#">S12</a>	rygn\$	83
<a href="#">S13</a>	rökn\$	1032
<a href="#">S14</a>	røyk\$	145
<a href="#">S15</a>	S7 or S10 or S12 or S13 or S14	1170
<a href="#">S16</a>	S6 AND S15	21

---

## VEDLEGG 2: SJEKKLISTE FOR KRITISK VURDERING

---

### Kritisk vurdering av kohortstudier

	Ja	Delvis uklart	Nei
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

#### Samlet kvalitetsvurdering av studien (Intern validitet):

**Høy kvalitet** Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.<sup>3</sup> Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.

**Middels kvalitet** Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller hvis kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.

**Lav kvalitet** Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.

---

---

### VEDLEGG 3: LIST OF EXCLUDED STUDIES

---

<b>First author [Ref]</b>	<b>Cause of exclusion</b>
Amarante (125)	Relevant outcomes are not reported separately for smokers and non-smokers respectively. The only outcome being measured was root coverage.
Eickholz (126)	The publication concludes that: "PPD showed better improvement for ex- or non-smokers than for smokers ( $p < 0.05$ )". However, the results were not included in the meta-analysis as details of the analysis and the underlying numbers were not reported.
Erdemir (127)	Patients were subjected to periodontal therapy prior to baseline clinical measurements.
Fisher (128)	The patient population visited the dentist for regular maintenance therapy for three years prior to inclusion in this study. Baseline clinical measurements were not available.
Harrel (129)	Relevant outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers.
Hoffmann (130)	The study did not report relevant outcome measurements.
Jeffcoat (131)	Relevant outcomes are not reported separately for smoker and no-smokers.
Kaldahl (132)	Evaluation of co-authors, study population and design implied that this publication by Kaldahl is based on the same material as the study by Ah (133) (which is included).
Kaldahl (134)	Relevant outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers.
Kamma (135)	No relevant outcome measures were reported. (The study did consider the relationship between smoking and treatment efficacy in periodontal patients, but separate pre- and posttherapeutic outcome measures for smokers and non-smokers were not reported.)
Kim (136)	No relevant outcome measures were reported. (The study did consider the relationship between smoking and treatment efficacy in periodontal patients, but separate pre- and posttherapeutic outcome measures for smokers and non-smokers were not reported.)
Kinane (137)	Irrelevant intervention: antimicrobial therapy
Konig (138)	Low methodical quality (Assessed by two reviewers: LMR and KGB).
Kurtis (139)	Low methodical quality (Assessed by two reviewers: LMR and KGB).

Kurtis (140)	This study was reporting the same results as Kurtis (141)
Leknes (142)	Relevant outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers
Lessem (143)	Irrelevant intervention: antimicrobial therapy
Loesche (144)	No relevant outcomes reported
Loesche (145)	No relevant outcomes reported
Machtei (146)	Outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers.
McGuire (147)	Outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers.
McGuire (148)	Outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers.
Papantonopoulos (149)	Low methodical quality (Assessed by two reviewers: LMR and KGB).
Paquette (150)	Outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers.
Preshaw (151)	This was a meta-analysis, but the included primary studies are not published.
Preshaw (152)	Low methodical quality (Assessed by two reviewers: LMR and KGB).
Rieder (153)	Low methodical quality (Assessed by two reviewers: LMR and KGB).
Rosenberg (154)	No relevant outcomes reported
Silva (155)	This study was reporting the same results as Silva (156) (which is included)
Tomasi (157)	Outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers.
Tonetti (158)	Outcomes were not reported separately for smoker and no-smokers.
Tonetti (159)	Low methodical quality (Assessed by two reviewers: LMR and KGB).
Van Winkelhoff (160)	Pretreatment and posttreatment clinical measurements were performed in different populations.
Zuabi (161)	Low methodical quality (Assessed by two reviewers: LMR and KGB).

## VEDLEGG 4: CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES

First author	Population					Study characteristics				
	Gender		Total	Age		Dental procedure		Follow Up	Design	Quality
	M	F		Mean	Range	SRP alone	Surgery			
Ah (162)	NR <sup>§</sup>	NR	74	44	NR <sup>§</sup>	X	MWF <sup>¶</sup>	6 yrs	RCT*	Moderate
Apatzidou (163)	23	17	40	44	31 to 70	X		6 mo	RCT*	Moderate
Bostrom (164)	29	28	57	NR <sup>§</sup>	NR		MWF <sup>¶</sup>	5 yrs	Retro. cohort	Moderate
Christan (165)	16	11	27	NR	NR	X		3 mo	Prosp. cohort	Moderate
Darby (166)	20	30	50	42	NR	X		2 mo	Prosp. cohort	Moderate
Fardal (167)	32	68	100	46	NR	X	NR <sup>§</sup>	9 to 11 yrs	Retro. cohort	Moderate
Gleissner (168)	15	8	23	NR	NR	X	FDS <sup>ζ</sup>	3 mo	Prosp. cohort	Moderate
Goutoudi (169)	5	7	12	45	35 to 65	X	MWF <sup>¶</sup>	8 mo	RCT*	Moderate
Grossi (170)	77	66	143	46	35 to 65	X		3 mo	Prosp. cohort	Good
Grossi (171)	30	35	65	49	35 to 65	X		1 mo	RCT*	Good
Haffajee (172)	29	28	57	47	23 to 71	X		9 mo	Prosp. cohort	Moderate
Hughes (173)	28	51	79	34	20 to 40	X		2,5 mo	Prosp. cohort	Moderate
Jin (18)	NR	NR	25	44	32 to 57	X		6 mo	Prosp. cohort	Good
Luepke (174)	8	7	15	NR	36 to 74		GTR <sup>¶¶</sup>	6 mo	RCT*	Moderate
Machtei (175)	59	49	108	46	35 to 65	X		15 mo	Prosp. cohort	Moderate
Martins (176)	5	10	15	40	27 to 55		CTG <sup>ψ</sup>	4 mo	Prosp. cohort	Moderate
Mongardini (177)	12	8	20	NR	23 to 69	X		8 mo	RCT*	Good
Palmer (178)	43	47	90	50	35 to 65	X		6 mo	RCT*	Moderate
Papantonopoulos (179)	15	14	29	NR	43 to 67	X	FDS <sup>ζ</sup>	6 mo	Retro. cohort	Moderate

<sup>§</sup>Not Reported, <sup>¶</sup>Modified Widman Flap, <sup>ζ</sup>Flap Debridement Surgery, <sup>¶¶</sup>Guided Tissue Regeneration, <sup>ψ</sup>Connective Tissue Graft, <sup>Ω</sup>Coronally Positioned Flap

\*The included patients are randomised to receive different interventions and not to different smoking habits. Included RCT's are therefore regarded as cohort studies in the context of the present systematic overview.

### Characteristics of included studies continues

First author [REF]	Population					Study characteristics				
	Gender		Total	Age		Dental procedure		Follow Up	Design	Quality
	M	F		Mean	Range	SRP alone	Surgery			
Preber (180)	20	55	75	41	26 to 49	X		1 month	Prosp. cohort	Moderate
Preber (181)	11	21	32	49	32 to 61	X		2 months	Prosp. cohort	Moderate
Pucher (182)	33	54	87	51	30 to 80	X		9 months	Prosp. cohort	Moderate
Renvert (183)	NR <sup>§</sup>	NR	28	44	26 to 73	X		6 months	Prosp. cohort	Moderate
Rosing (184)	NR	NR	14	NR <sup>§</sup>	29 to 54		GTR <sup>¶</sup>	1 yr	RCT*	Good
Ryder (185)	NR	NR	181	47	NR <sup>§</sup>	X		9 months	RCT*	Moderate
Scabbia (186)	27	30	57	42	27 to 68		FDS <sup>ζ</sup>	6 months	Prosp. cohort	Good
Silva (187)	11	9	20	NR	22 to 53		CPF <sup>ω</sup>	2 yrs	Prosp. cohort	Moderate
Slotte (188)	11	13	24	57	43 to 74		GTR <sup>¶</sup>	5 yrs	Prosp. cohort	Good
Soder (189)	18	14	32	36	NR	X	NR <sup>§</sup>	5 yrs	RCT*	Good
Stavropoulos (190)	13	19	32	41	NR		GTR <sup>¶</sup>	1 yr	Retro. cohort	Moderate
Tomasi (191)	25	27	52	47	NR	X		3 months	RCT*	Good
Trombelli (192)	10	12	22	29	23 to 57		GTR <sup>¶</sup>	6 months	Retro. cohort	Moderate
Trombelli (193)	18	20	38	45	20 to 70		GTR <sup>¶</sup>	6 months	Retro. cohort	Moderate
Trombelli (194)	12	23	35	45	28 to 61		GTR <sup>¶</sup>	9 to 12 months	Prosp. cohort	Moderate
Trombelli (195)	18	13	31	42	30 to 57		FDS <sup>ζ</sup>	6 months	Prosp. cohort	Moderate
Van der Velden (196)	20	39	59	42	NR	X	NR <sup>§</sup>	< 1 month	Retro. cohort	Moderate
Williams (197)	132	118	250	48	29 to 76	X		9 months	RCT*	Good
Winkel (198)	10	16	26	40	28 to 55	X		3 months	RCT*	Good

<sup>§</sup>Not Reported, <sup>¶</sup>Modified Widman Flap, <sup>ζ</sup>Flap Debridement Surgery, <sup>¶</sup>Guided Tissue Regeneration, <sup>ω</sup>Connective Tissue Graft, <sup>ω</sup>Coronally Positioned Flap

\*The included patients are randomised to receive different interventions and not to different smoking habits. Included RCT's are therefore regarded as cohort studies in the context of the present systematic overview.

## VEDLEGG 5: GRADERING

Table 1

Author(s): KGB

Date: 2008-08-29

Question: Do smoking habits affect efficacy of periodontal treatment?

Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							smoking	control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Tooth loss (follow-up 9 to 11 years)</b>												
1	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>1</sup>	none	10/26 (38.5%)	16/74 (21.6%)	OR 2.27 (0.86 to 5.94)	195 more per 1000 (from 26 fewer to 519 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Pocket depth reduction (follow-up 0-5 years; measured with: mm; range of scores: -; Better indicated by more)</b>												
35	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>3</sup>	dose response gradient <sup>4</sup>	774	1120	-	MD -0.32 (-0.42 to -0.23)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Improvement in clinical attachment level (follow-up 0 to 5 years; measured with: mm; range of scores: -; Better indicated by more)</b>												
33	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency <sup>5</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>3</sup>	dose response gradient <sup>4</sup>	668	944	-	MD -0.30 (-0.41 to -0.19)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> One relatively large study is available

<sup>2</sup> Two studies (Silva 2007 and Goutoudi 2004) contribute significantly to heterogeneity. Exclusion of these studies can be justified as baseline PD for smokers are higher than baseline PD for non-smokers. Exclusion of Silva 2007 and Goutoudi 2004 reduce I<sup>2</sup> by ~10 %. Remaining heterogeneity can partly be accounted for by differences in the characteristics of the included studies (different smoker definitions, baseline differences in PD, variations in maintenance procedures etc.)

<sup>3</sup> The 95 % CI are wide, probably reflecting inaccuracies in the assessment of pocket depth and clinical attachment level by periodontal probes. The wide 95 % CI may indicate limited clinical significance, but does not necessarily impair the quality of the evidence. In fact, all CIs overlap, implying that precision is sufficiently high.

<sup>4</sup> Different smoker definition criteria are used in the included studies. Subgrouping of studies with respect on the conservativeness of smoking definition criteria suggests that the difference in treatment efficacy is bigger between heavy smokers and non-smokers than between light smokers and non-smokers. Moreover, no differences in treatment efficacy are observed between never-smokers and ex-smokers.

<sup>5</sup> Results are heterogeneous, but can partly be accounted for by differences in the characteristics of the included studies (different smoker definitions, baseline PD, treatment procedures etc.)



**Table 2**

**Author(s):** KGB

**Date:** 2008-10-08

**Question:** Do smoking habits affect the efficacy of non-surgical periodontal treatment?

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
							No of patients		Effect			Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	smoking	control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Pocket depth reduction (follow-up 0 - 15 months; measured with: mm; range of scores: -; Better indicated by more)</b>												
20	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency <sup>1</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>2</sup>	dose response gradient <sup>3</sup>	524	793	-	MD -0.29 (-0.39 to -0.19)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Improvement in clinical attachment level (follow-up 0 to 15 months; measured with: mm; range of scores: -; Better indicated by more)</b>												
17	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>2</sup>	dose response gradient <sup>3</sup>	376	653	-	MD -0.14 (-0.24 to -0.04)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> Heterogeneity is partly accounted for by differences in the characteristics of the included studies (different smoker definitions, baseline differences in PD, variations in maintenance procedures etc.)

<sup>2</sup> The 95 % CI's are wide, probably reflecting inaccuracies in the assessment of pocket depth and clinical attachment level by periodontal probes. The wide 95 % CI may indicate limited clinical significance, but does not necessarily impair the quality of the evidence. In fact, all CIs overlap, implying that precision is sufficiently high.

<sup>3</sup> Different smoker definition criteria are used in the included studies. Subgrouping of studies with respect on the conservativeness of smoking definition criteria suggests that the difference in treatment efficacy is bigger between heavy smokers and non-smokers than between light smokers and non-smokers. Moreover, no differences in treatment efficacy are observed between never-smokers and ex-smokers.

**Table 3**

**Author(s):** KGB

**Date:** 2008-10-08

**Question:** Do smoking habits affect the efficacy of periodontal surgery?

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
							No of patients		Effect			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	smoking	control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Pocket depth reduction (follow-up 0 to 5 years; measured with: mm; range of scores: -; Better indicated by more)</b>												
11	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency <sup>1</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>2</sup>	none	183	210	-	MD -0.51 (-0.93 to -0.08)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
<b>Improvement in clinical attachment level (follow-up 0 - 5 years; measured with: mm; range of scores: -; Better indicated by less)</b>												
11	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>2</sup>	none	173	189	-	MD -0.75 (-1.13 to -0.37)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> The study authored by Silva and co-workers contributes to significant overall heterogeneity. In this study, however, initial pocket depths are small (~1 mm) and initial pocket depths are in generally larger in smokers than in non-smokers. If Silva (2007) is excluded the remaining heterogeneity is not larger than should be expected among observational studies ( $I^2=50\%$ ).

<sup>2</sup> The 95 % CI are wide, probably reflecting inaccuracies in the assessment of pocket depth and clinical attachment level by periodontal probes. The wide 95 % CI may indicate limited clinical significance, but does not necessarily impair the quality of the evidence. In fact, all CI's overlap, implying that precision is sufficiently high.

<sup>3</sup> The study authored by Silva and co-workers contributes to significant overall heterogeneity. In this study, however, initial pocket depths are small (~1 mm) and initial pocket depths are in generally larger in smokers than in non-smokers. If Silva (2007) is excluded the remaining heterogeneity is not larger than should be expected among observational studies ( $I^2 = 42\%$ ).

**Table 4**

**Author(s):** KGB

**Date:** 2008-10-10

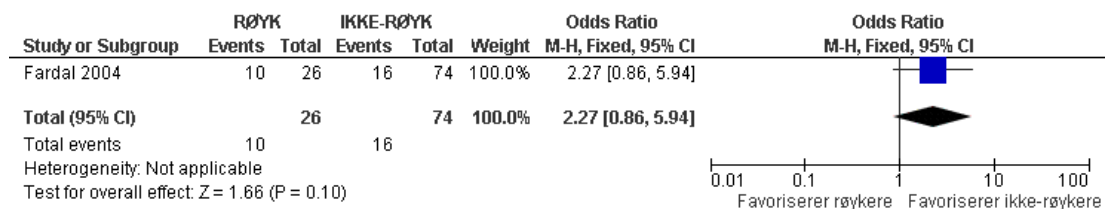
**Question:** Do ex-smokers respond different on periodontal treatment than never-smokers?

Quality assessment							Summary of findings					Quality	Importance
							No of patients		Effect		Relative (95% CI)		
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	smoking cessation	control					
<b>Pocket depth reduction (follow-up 0 to 5 years; measured with: mm; range of scores: -; Better indicated by less)</b>													
5	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>1</sup>	none	199	135	-	MD -0.07 (-0.23 to 0.09)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	
<b>Improvement in clinical attachment loss (follow-up 1 to 9 months; measured with: mm; range of scores: -; Better indicated by less)</b>													
4	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>1</sup>	none	174	115	-	MD -0.11 (-0.32 to 0.1)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	

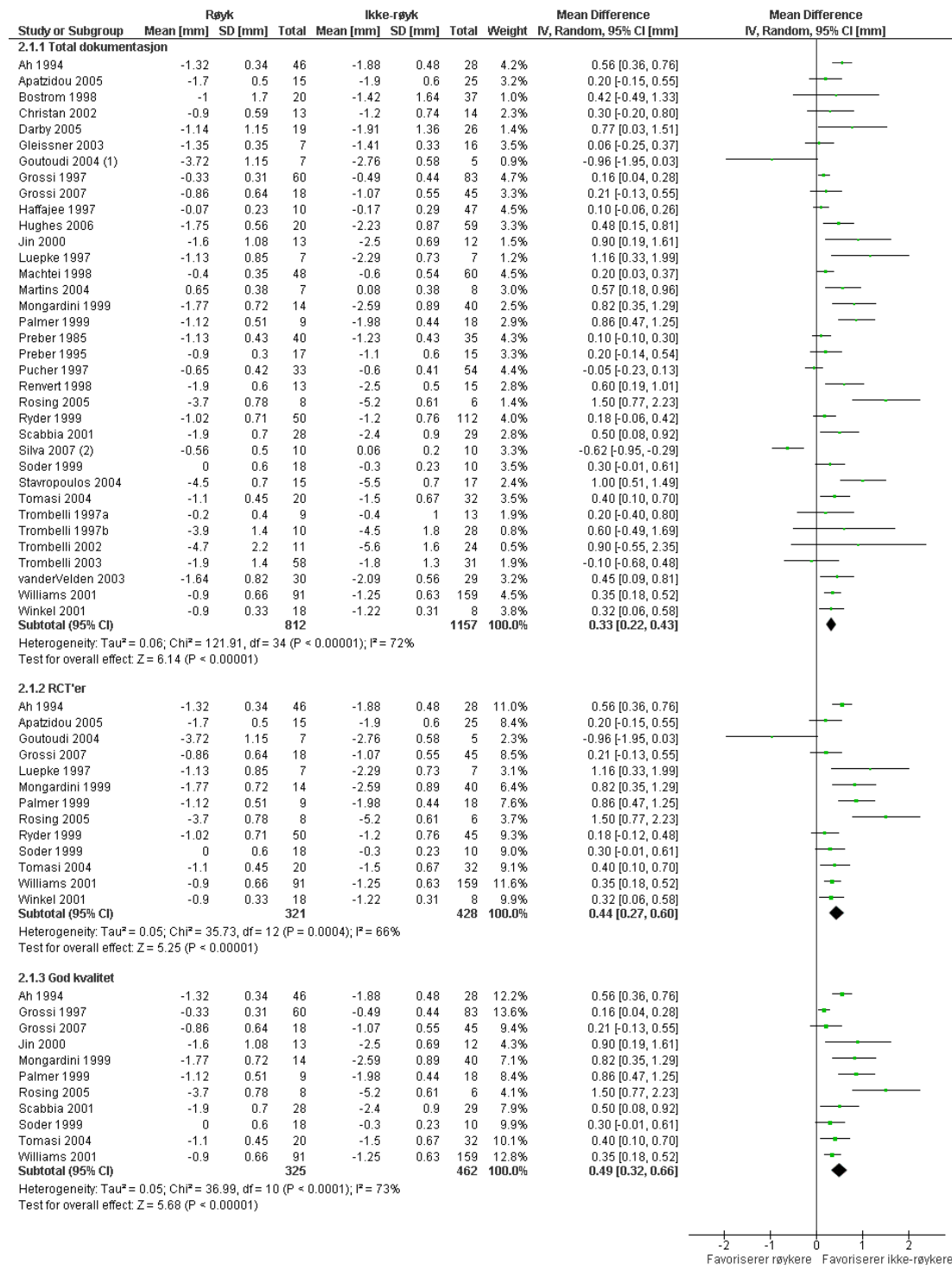
<sup>1</sup> The 95 % CI are wide, probably reflecting inaccuracies in the assessment of pocket depth and clinical attachment level by periodontal probes. The wide 95 % CI may indicate limited clinical significance, but it dose not impair the quality of the evidence.

## VEDLEGG 6: META-ANALYSER

**Figur 1.1** (Tanntap for røykende og ikke-røykende periodontittpasienter)

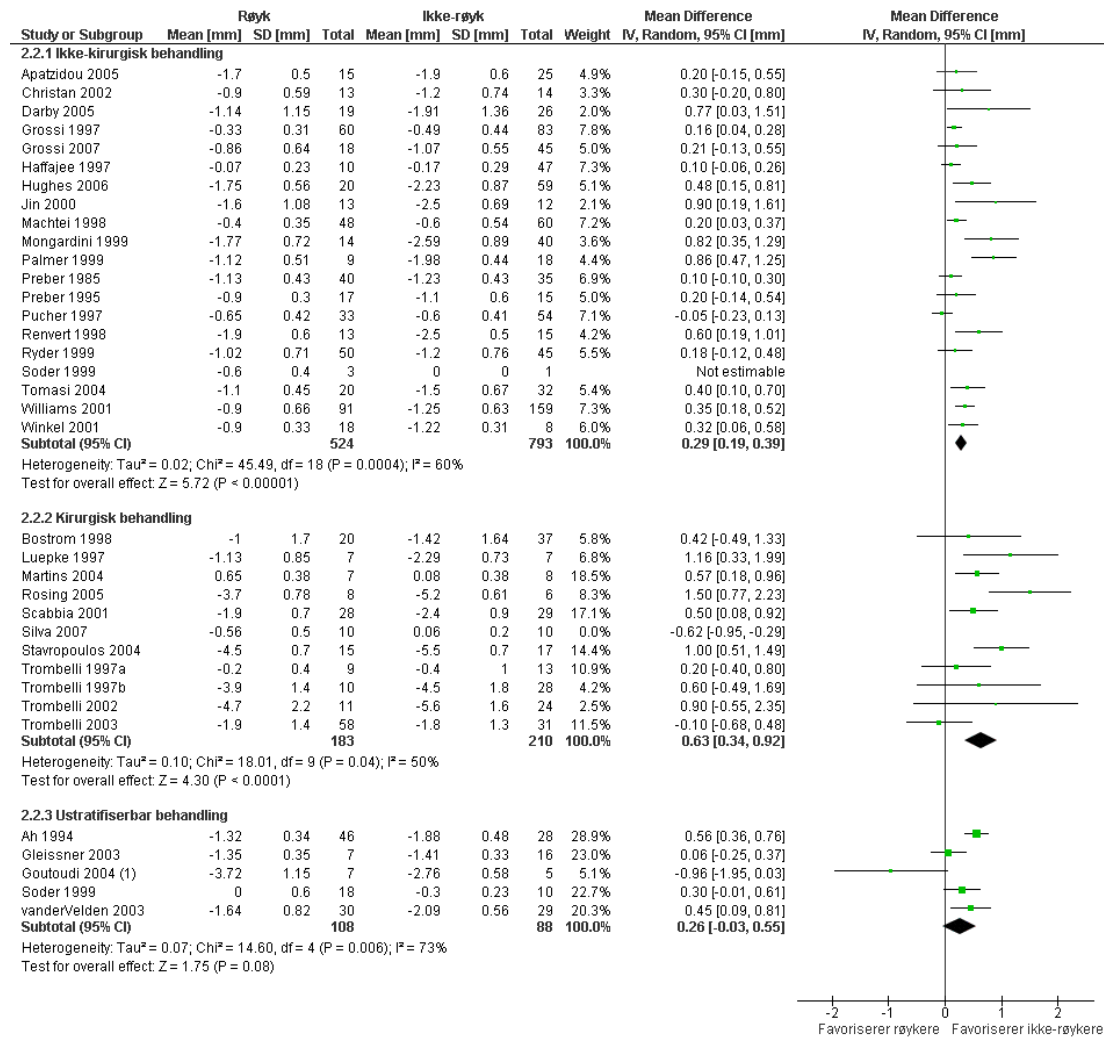


**Figur 2.1 (Postterapeutisk endring i lommedybde – totalt kunnskapsgrunnlag og sensitivitets-analyser)**



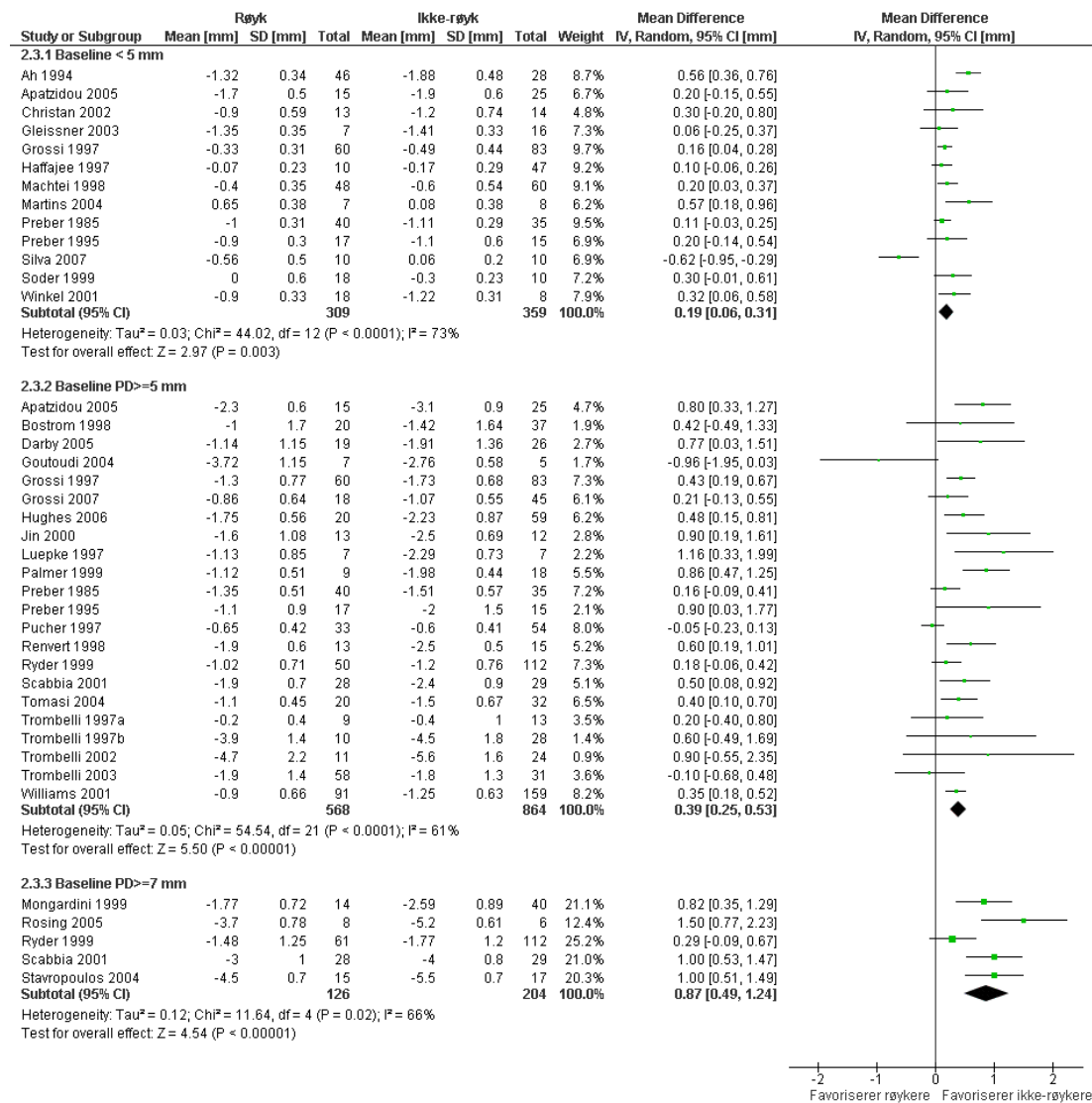
(1) Significant baseline difference between smoker and non-smoker groups  
 (2) Significant baseline difference between smoker and non-smoker groups

**Figur 2.2 (Postterapeutisk endring i lommedybde stratifisert etter behandlingsform)**

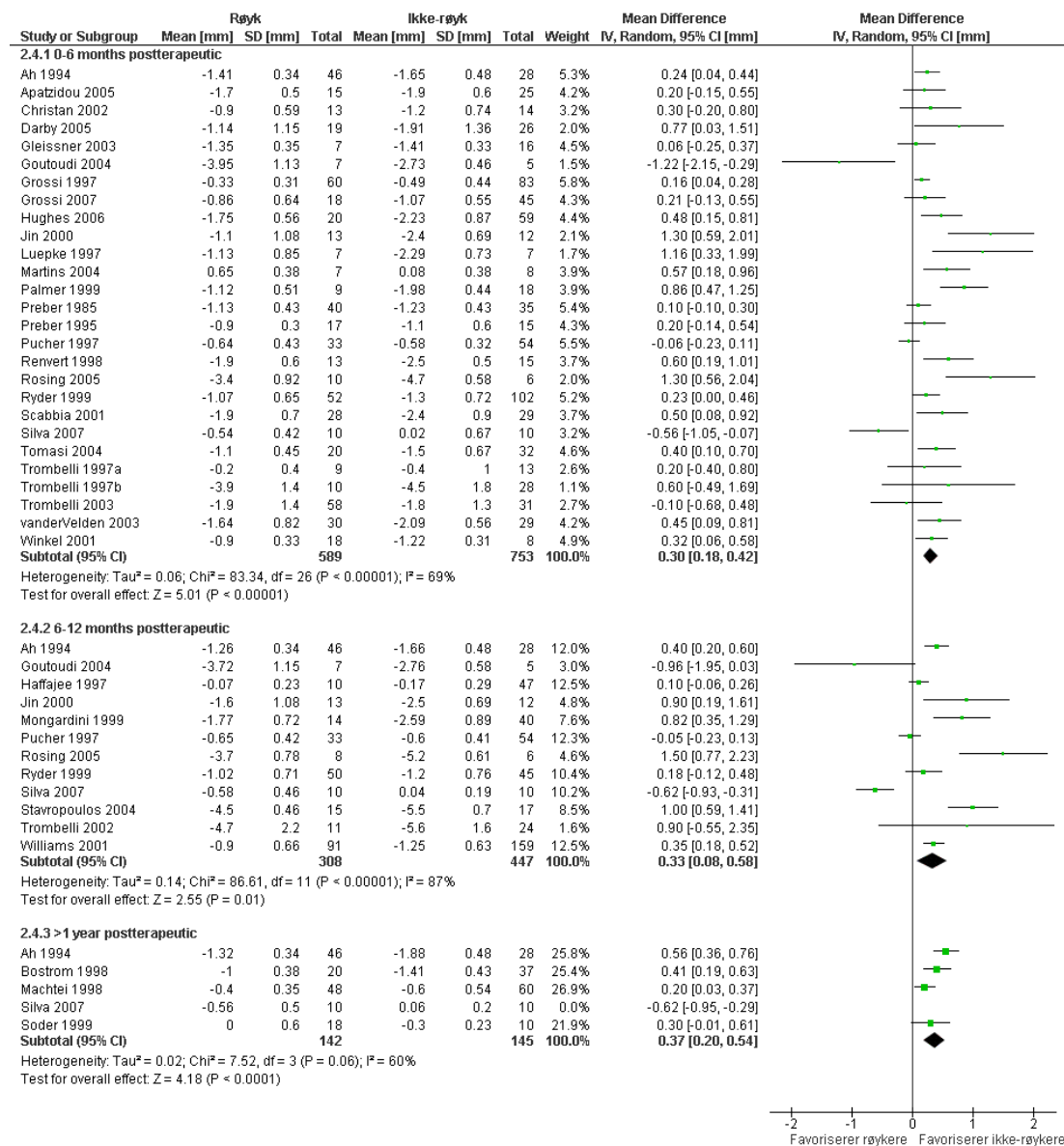


(1) Significant baseline difference between smoker and non-smoker groups

**Figur 2.3 (Postterapeutisk endring i lommedybde stratifisert etter lommedybde ved behandlingsstart)**

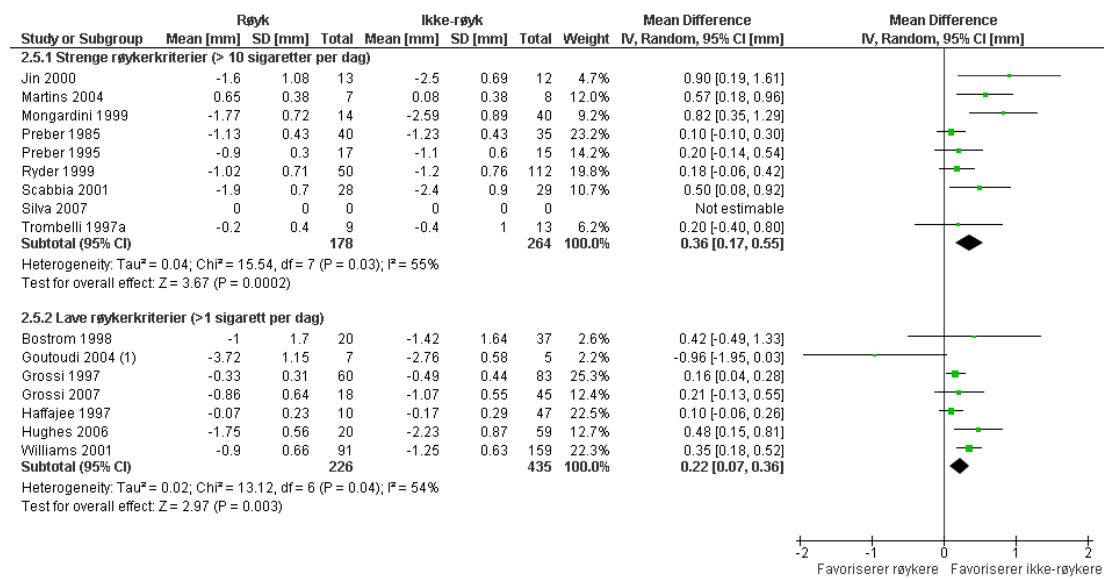


**Figur 2.4 (Postterapeutisk endring i lommedybde stratifisert etter oppfølgingstid)**



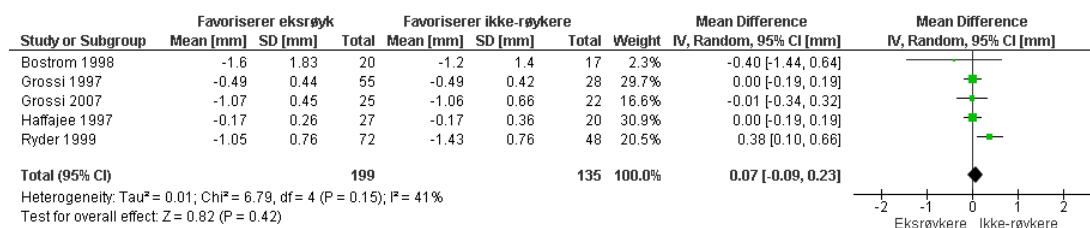


**Figur 2.5** (Postterapeutisk endring i lommedybde stratifisert etter grad av røykeeksponering)

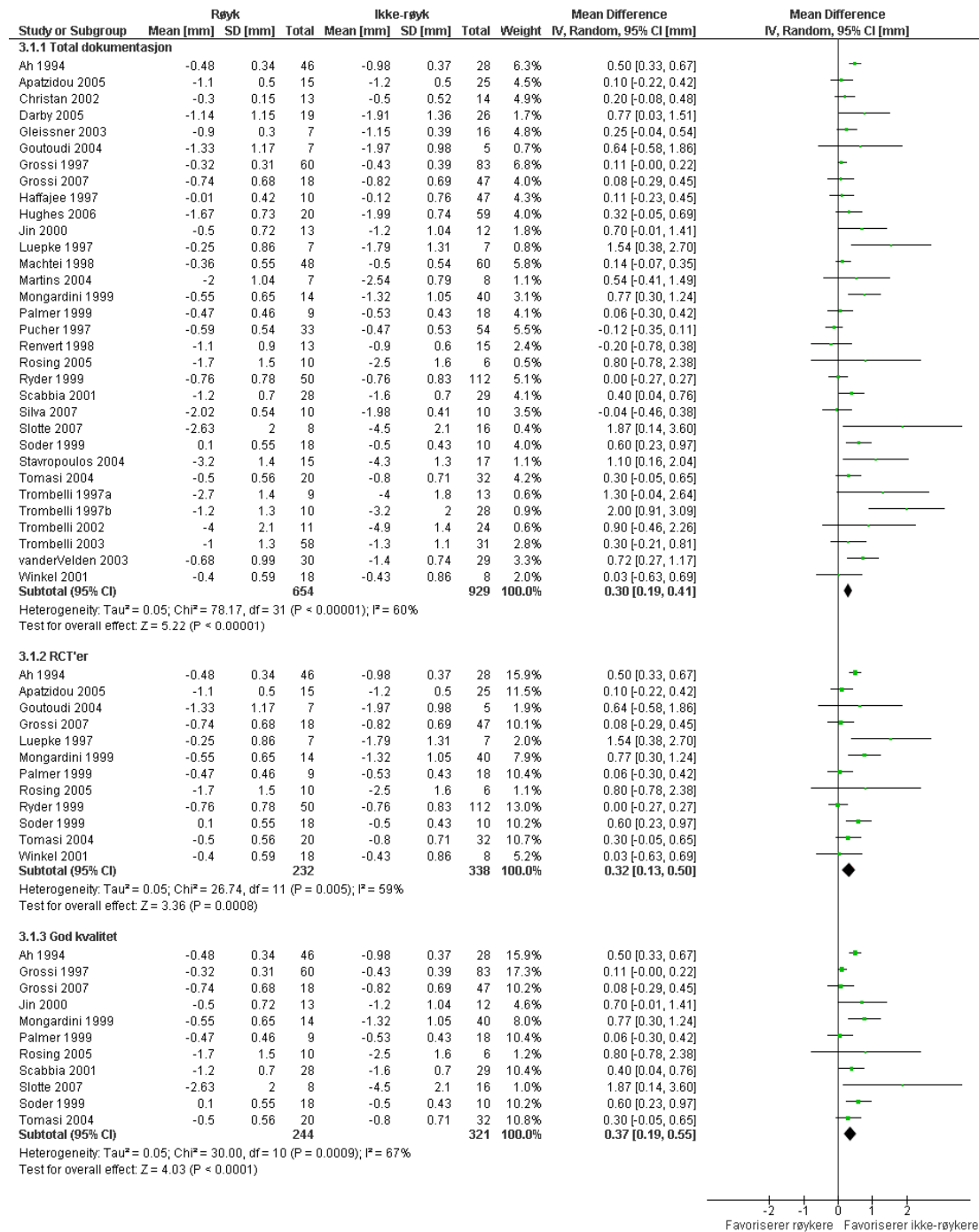


(1) Significant baseline difference between smoker and non-smoker groups

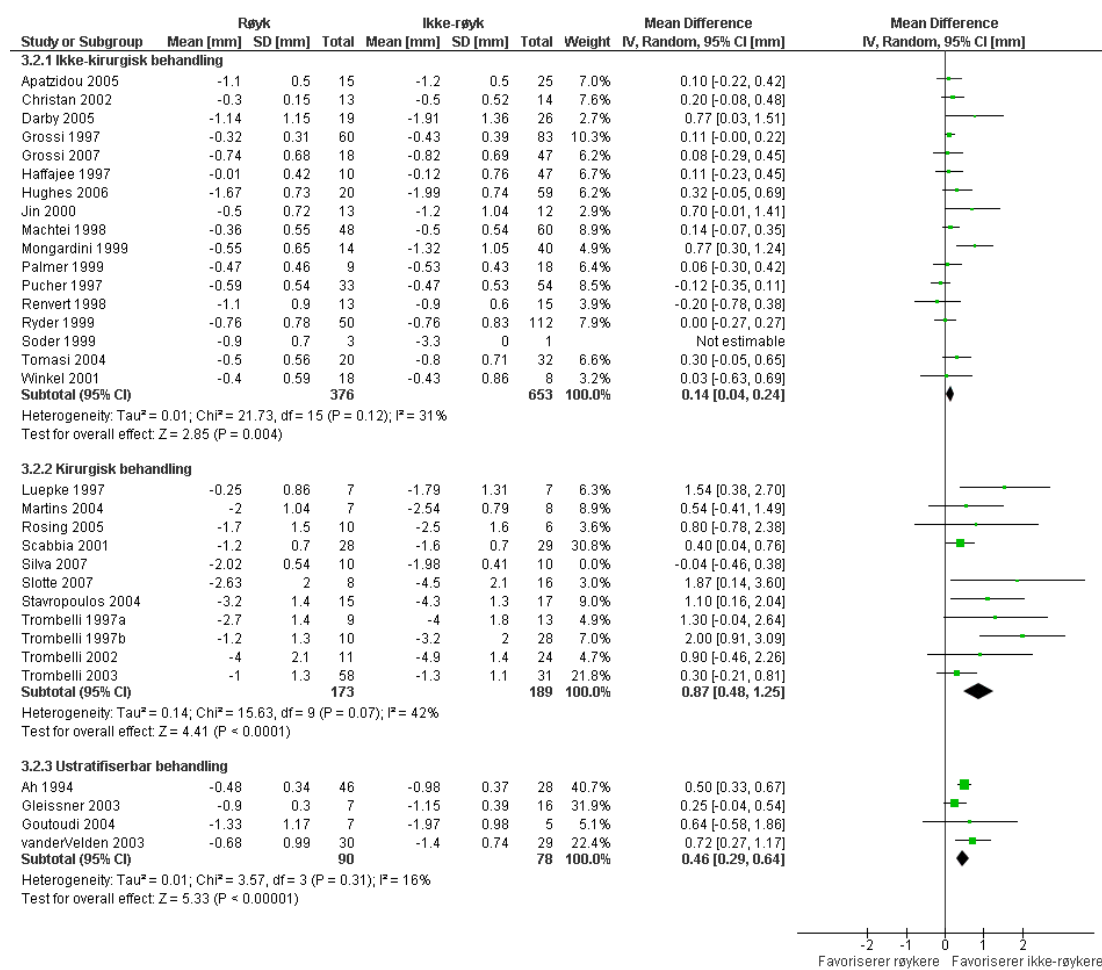
**Figur 2.6** (Postterapeutisk endring i lommedybde for eksrøykere versus pasienter som aldri har røkt)



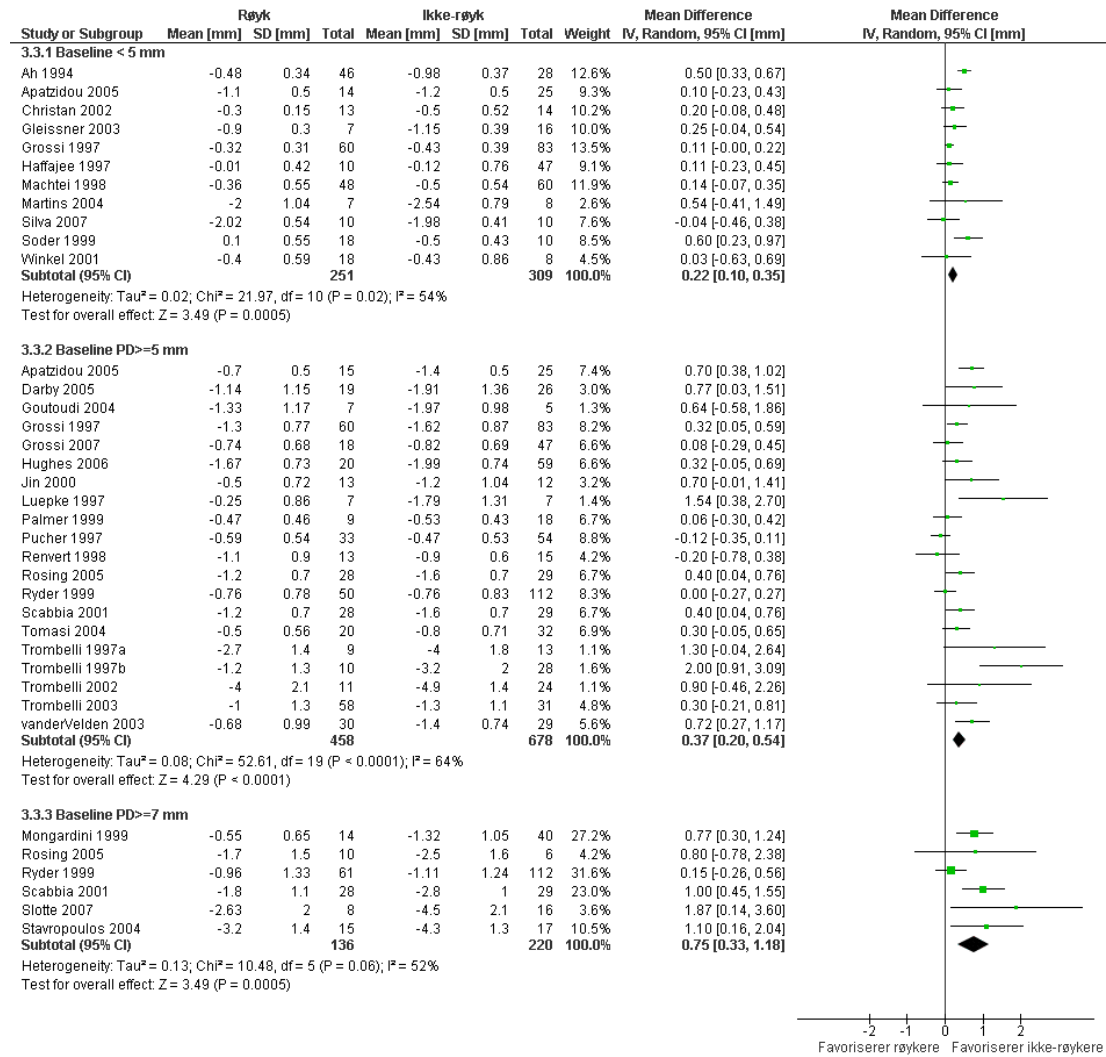
**Figur 3.1 (Postterapeutisk endring i festenivå - totalt kunnskapsgrunnlag og sensitivitetsanalyser)**



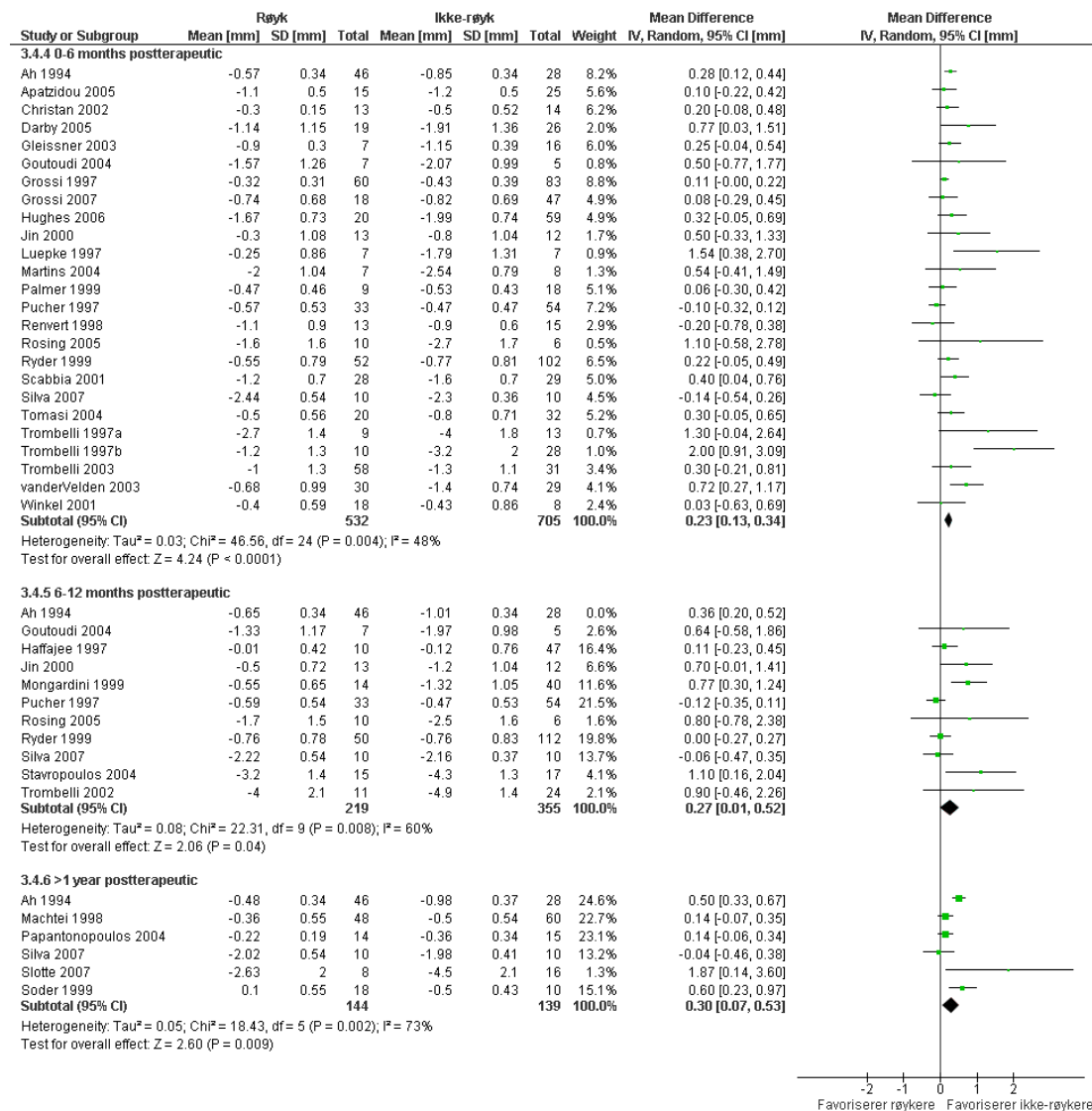
**Figur 3.2 (Postterapeutisk endring i festenivå stratifisert etter kirurgi/ikke-kirurgi)**



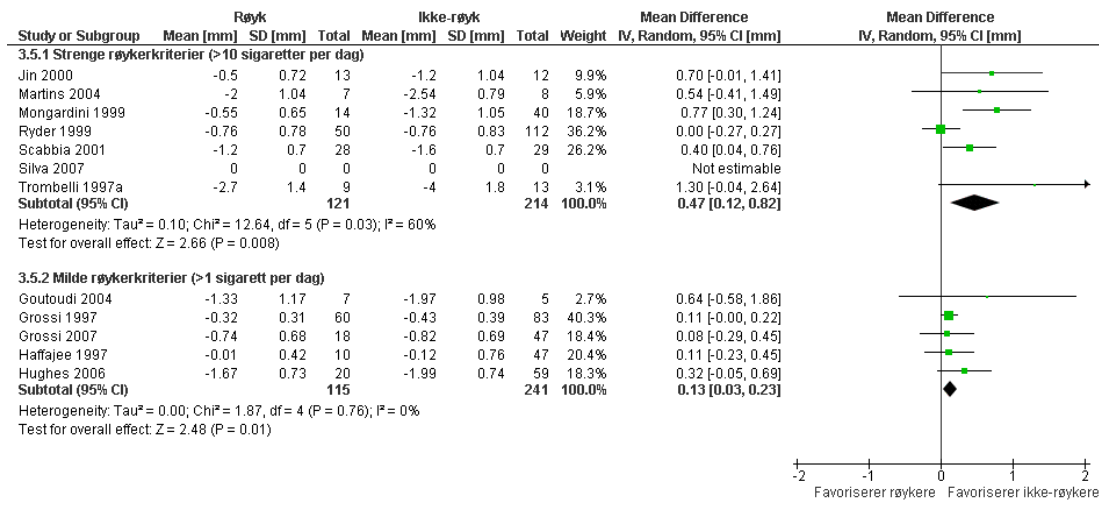
**Figur 3.3 (Postterapeutisk endring i festenivå stratifisert etter lommedybde ved behandlingsstart)**



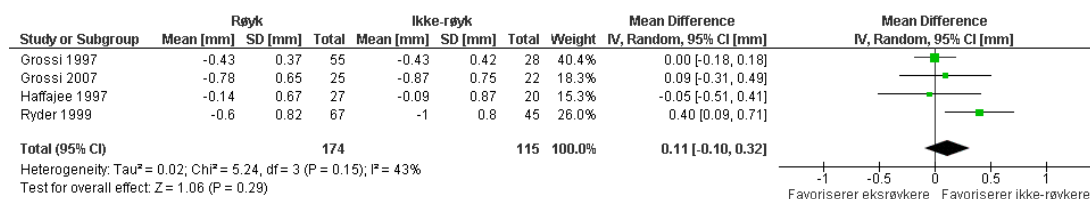
**Figur 3.4 (Postterapeutisk endring i festetap stratifisert etter oppfølgingstid)**



**Figur 3.5 (Postterapeutisk endring i festenivå stratifisert etter grad av røykeeksponering)**

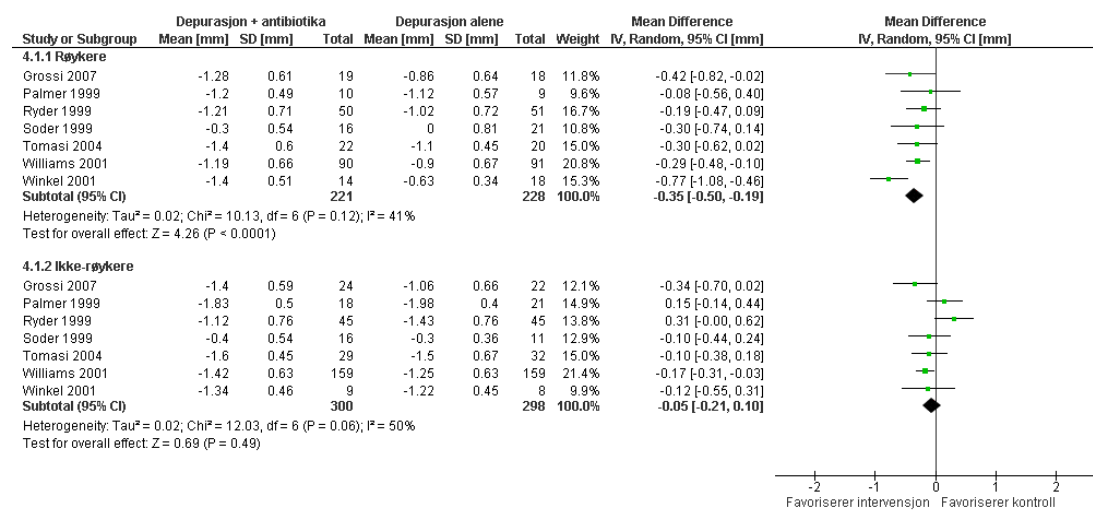


**Figur 3.6** (Postterapeutisk endring i festnivå for eksrøykere versus pasienter som aldri har røkt)





**Figur 4.1** (Postterapeutisk endring i lommedybde for intervensjonsgruppe og kontrollgruppe av røykere (4.1.1) og ikke-røykere (4.1.2))



**Figur 4.2** (Postterapeutisk endring i lommedybde for røykere versus ikke-røykere som har gjennomgått behandling med antibiotika + depurasjon.)

